

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 2 月 22 日 (22.02.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/13127 A1

(51) 国際特許分類⁷: **G01N 35/08, 31/20**

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/05416

(22) 国際出願日: 2000 年 8 月 11 日 (11.08.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平 11/227624 1999 年 8 月 11 日 (11.08.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭化成工業株式会社 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒530-8205 大阪府大阪市北区堂島浜 1 丁目 2 番 6 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 北口暢哉

(KITAGUCHI, Nobuya) [JP/JP]; 〒417-0001 静岡県富士市今泉 3689-25 Shizuoka (JP). 木口 昌 (KIGUCHI, Akira) [JP/JP]; 〒232-0064 神奈川県横浜市南区別所 3-5-25-501 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 森 哲也, 外 (MORI, Tetsuya et al.); 〒101-0045 東京都千代田区神田鍛冶町三丁目 7 番地 村木ビル 8 階 日米国際特許事務所 Tokyo (JP).

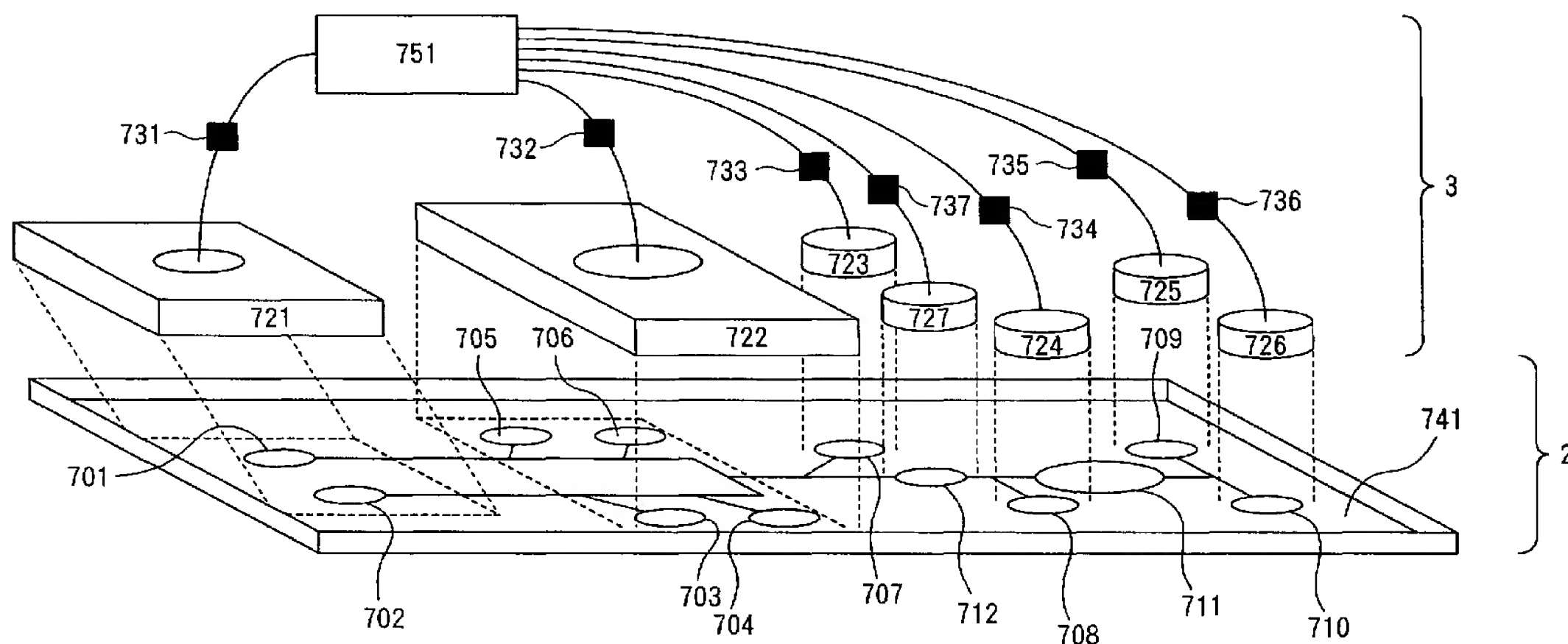
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,

[続葉有]

(54) Title: ANALYZING CARTRIDGE AND LIQUID FEED CONTROL DEVICE

(54) 発明の名称: 分析用カートリッジ及び送液制御装置



(57) Abstract: An analyzing cartridge having a plurality of reservoirs and capillaries connected for communication between these reservoirs, and provided therein with a reagent required for analyzing, wherein the reservoirs are provided with openings leading to the outside of the cartridge, and the openings are covered with vents each consisting of a gas-permeable/non-liquid-permeable, hydrophobic, porous film. The analyzing cartridge requires only trace amounts of a sample and a reagent and no maintenance, is suitable for POC analysis or the like, and is provided with a non-fluid reagent in vent-carrying reservoirs, thereby making it possible to formulate a very trace amount of reagent solution in the cartridge by injecting a reagent dissolving liquid into the reservoirs immediately before analyzing. A liquid feed control device which controls the feeding of the liquid between the reservoirs via the capillaries when it is attached to the analyzing cartridge to allow or control an air entry/exit via the vents.

[続葉有]



LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類：
— 国際調査報告書

(57) 要約:

本発明の分析用カートリッジは、複数のリザーバとこれらリザーバ間を連通するキャピラリとを有している。そして、前記分析用カートリッジは、分析に必要な試薬を該分析用カートリッジ内に備えるとともに、該分析用カートリッジの外部へ通じる開口部を前記リザーバに備えていて、気体は透過し液体は透過しない疎水性多孔質膜からなるベントで該開口部を覆った構成を有している。

この分析用カートリッジは、検体及び試薬の必要量が微量で、メンテナンスの必要がなく、POC分析等に適している。また、前記ベントを備えたリザーバ内に非流動性の試薬を備えているので、このリザーバに試薬溶解液を分析直前に流入させれば、極微量の試薬溶液を該分析カートリッジ内で調整することができる。

また、本発明の送液制御装置は、前記分析用カートリッジに取り付けられ、前記ベントを通じた気体の出入りを許容又は規制することにより、前記キャピラリを通じた任意の前記リザーバ間の液体の送液を制御するようになっている。

明 細 書

分析用カートリッジ及び送液制御装置

5 技術分野

本発明は、微量試料の分析に使用されて、分析，検出を簡便に行うことができる分析用カートリッジ及びその製造方法に関する。また、前記分析用カートリッジを用いた分析方法に関する。さらに、前記分析用カートリッジに取り付けられ、前記分析用カートリッジ内において液体の送液を制御する送液制御装置に関する。

背景技術

医療診断に必要な測定を患者近傍で行うベッドサイド診断用の分析（P O C（point of care）分析）や、河川や廃棄物中の有害物質の分析を河川や廃棄物処理場等の現場で行うことや、食品の調理，収穫，輸入の各現場における汚染検査等のような、分析・測定が必要とされる現場もしくは現場の近傍で分析・測定を行うこと（以下、「P O C分析等」と総称する）の重要性が注目されている。そして、近年、このようなP O C分析等に適した測定法や装置の開発が重要視されつつある。

このようなP O C分析等においては、簡便、短時間、且つ低コストで分析できることが要求されており、特に、医療診断のための分析においては、分析時間の短縮や、分析に要する検体量の微量化が重要な課題である。

例えば、血液検査においては、分析に必要な検体量が微量であれば採血量が低減でき、患者への負担が軽減されたり、自己採血による自己分析など在宅医療への応用の可能性も広がる。また、分析に必要な検体量

が微量であれば、分析に使用する試薬も微量にできるので、分析に要するコストを安価にすることも可能となる。さらに、廃棄物の減量という課題も同時に解決できるため、検体量の微量化や分析時間の短縮に向けた検討が続けられている。

- 5 目視などで判定する定性分析の場合には、分析用の試薬を含浸させた試験紙に、血液，尿，汚染水などの検体を直接接触させる方法も広く行われている。しかしながら、血液中の酵素活性や被測定物質の量等を分析する血液生化学などの定量分析の場合には、定量性が求められることから、臨床現場で現在使われているものの多くは、分析装置内にセット
- 10 した分析用の試薬溶液，緩衝液等と、キュベットや試験管に別途秤取した検体とを、自動ピペッターなどを用いて該分析装置内で混合し定量反応させて、検出装置により検出する方法が取られている。

- しかし、このような方法の場合には、分析装置にセットした試薬溶液や緩衝液等は、適宜補充する必要がある。また、液こぼれ、自動ピペ
- 15 ッターのノズル詰まりや洗浄不足等による汚染などのトラブルが発生する可能性があり、分析作業、特に、医療におけるP O C分析の場合は、医師や看護婦に多大の負担がかかる。

- 上記問題を解決するためには、分析用カートリッジ内に必要な試薬溶液や緩衝液等が備えられたa l l - i n - o n eタイプの測定システム
- 20 が望ましい。その一例として、検体を入れたバッグの中に試薬等を入れた中袋を封入し、前記中袋を手で押し破ることにより、検体と試薬等とを混合，反応させ、目視で定性的に判定する方法が、日本国特許公開公報 平成8年第160031号に開示されている。しかし、このような方法は、血液生化学などの高精度を要求される定量分析には適さない。

- 25 上記のような、必要な試薬類をカートリッジ内にあらかじめ収納しておくという考え方は、日本国特許公開公報 平成2年第87067号や

日本国特許公開公報 平成2年第88970号の装置構造の中にも開示されている。この場合には、試薬溶液等は小さな袋に入っており、それを破ることによりカートリッジ内に試薬溶液等を漏出させるようになっている。また、送液方法としては、遠心力による方法が採用されている。

5 検体量が多く、分析用の試薬溶液等も数百 μl から数 ml 程度と多い場合には、前記袋への封入も容易に且つ安価にできて、前記方法でも問題ない。しかし、検体量が数 μl 程度と微量になると、その微量の検体に見合う少量の試薬溶液等を小さな袋に封入し、且つ必要なときにその袋を破って内容物を漏出させる必要があり、このようなことは前記方法
10 では極めて困難である。

さらに、カートリッジ内に設けた小容器に液体試薬等を封入しておいて、突起物等で小容器の破りやすい部分（ブレイカブルシール）を破って、液体試薬等を漏出させ血液検体と混合し、定量反応させる技術も開示されている。例えば、日本国特許第2790359号（ベーリンガー
15 マンハイム社）のヘモグロビンA1c（HbA1c）測定用カートリッジでは、送液法として重力と毛細管力を採用し、カートリッジに封入された液体試薬をブレイカブルシールを破って漏出させ所定体積の希釈槽に導き、所定体積の毛細管中の検体と定量的に混合して、溶血後のヘモグロビン（Hb）測定とそれに続くラテックスビーズによるHbA1c
20 測定を行っている。

また、国際公開WO93/25889号公報に開示されている自動分析機用のカートリッジでは、固体試薬はカートリッジ内に封入されて、希釈液、液体試薬はカートリッジ外から供給される。そして、ブレイカブルシールを爪のような突起物で破ることにより、希釈液を固体試薬と
25 混合して溶解し、液体試薬と共に血液検体へ混合している。

さらに、国際公開WO99/52633号公報（Lumena ℓ T

e c h n o l o g y 社) には、液体試薬を封入したチャンバーの出口にある「破裂流路」を介して、空気で液体試薬を押出し、その際生じる気泡を小部屋でトラップする(チップ外に押し出すわけではない)構造のカートリッジが開示されている。

- 5 このようなブレイカブルシールを用いた方法でも、前述した袋を用いた方法と同様に、封入された液体試薬が数百 $\mu\ell$ から数 $\text{m}\ell$ 程度と多量な場合は、液体試薬の封入は容易に且つ比較的安価にできるが、検体が数 $\mu\ell$ 程度の微量になると、それにとまって液体試薬が微量となるので、前記小容器へのブレイカブルシールの組み込み、微量液体試薬の分注と封入、ブレイカブルシールの破り、液体試薬の取り出し等は極めて
- 10 困難となる。

- また、液体試薬(試薬溶液)や緩衝液等をカートリッジ内に封入しておき、遠心力を利用して送液して混合、反応する技術としては、この他に、日本国特許公告公報 平成4年第53384号や日本国特許公開公報 平成8年第62225号などもあげられる。
- 15

- 以上述べたような方法においては、液体状態で試薬や緩衝液をカートリッジ内に封入してあり、その封を破る構造などの液体を取り出すための構造が必要であるので、カートリッジにはかなり複雑な構造が必要となる。また、液体状態で試薬を封入し、且つ反応流路へ試薬を取り出すためには、数十から数百 $\mu\ell$ 程度以上の試薬量が必要となり、試薬のコストは高くなる。
- 20

- さらに、上記の方法のほとんどは、送液法として遠心力を利用した方法を採用している。そうすると、送液方向は、回転の中心から外側に向かう一方向のみとなり、また、送液のon/offにおいて、回転の開始/停止を精度よく行う必要があるなど、送液及び流路設計が複雑になる。さらに、カートリッジを装着して測定する分析装置の構造も複雑且
- 25

つ高価になるという問題点がある。また、いずれもキャピラリはミリメートルオーダーの太さとなり、必要となる検体量が多く、それに伴い試薬量も多くなるため、前述した液体試薬の封入量の増大と相まって、分析に要するコストは安価ではなくなる。

5 一方、カートリッジ内に、凍結乾燥した固体試薬を入れておき、カートリッジ内に封入した溶解希釈液で血液検体を希釈し、さらに該希釈検体液で前記固体試薬を溶解して、反応を行わせ分析する方法が開示されている（日本国特許公表公報 平成10年第501340号、日本国特許公表公報 平成9年第504732号等）。

10 この方法では、固体試薬はカートリッジ中の流路の末端に位置する、円周沿いの小部屋内におかれており、希釈された検体が各小部屋に流入して固体試薬を溶解し反応して、吸光度に変化を来すようになっている。また、送液は遠心力により行われているため、送液方向は常に遠心力の働く方向、つまり、円形カートリッジの円の中心から外方へ向かう方向
15 である。

前記のように、固体試薬は流路の末端に位置しているため、検出反応は1試薬組成の1反応しか行うことができない。したがって、検出項目によっては、検査センターや病院の臨床検査室などで行われている、学会や官庁などで定められた推奨法、勧告法による検出反応とは異なる反
20 応及び試薬組成を採用せざるを得ない。すなわち、推奨法や勧告法では、一つの物質を検出する際に、2種又は3種の試薬溶液を用いることが多く（例えば、臨床検査法提要（金井泉著，金原出版，1998年）に記載）、1種の試薬を用いた場合では、従来の検査データとの相関性が悪い場合や、定量そのものが困難な場合がある。

25 また、流入する液体によって前記小部屋内の空気が押し出されるが、該小部屋は流路の末端に位置しているため、空気をカートリッジ外に排

出することはできず、カートリッジ内の別の場所に移動させる必要がある。そのため、前記空気は、液体が流入してくる流路の上部空間を通過して出ていくように設計されている。すなわち、ごく狭い流路内を、液体と気体とが互いに逆方向に流れるという流路上の問題点を有している。

5 国際公開WO 93/04195号公報、日本国特許公表公報 平成10年第501340号、日本国特許公表公報 平成9年第504732号等では、円周沿いの小部屋に仕込んだ試薬を短時間で溶解するために、試薬溶液の液滴を液体窒素へ滴下して球状に凍結し、このまま真空乾燥する技術が開示されている。

10 ここでは、液滴を定量性よく形成させ、さらに溶解性をよくするために、ポリエチレングリコール、ミオイノシトール、ポリビニルピロリドン、デキストラン、コール酸ナトリウム、マンニトール、アルブミン、又はそれらの混合物を補助剤として使用することも開示されている。なお、国際公開WO 93/04195号公報の実施例3（ALP測定試薬）では、グリセロールを添加する旨が記載されているが、その目的は
15 明確ではない。

カートリッジ中に付着させた固体試薬を、検体希釈液を用いず検体である血漿そのものに溶解させて分析する方法も開示されている。例えば、日本メディフィジックス社 商品名ツインクル（登録商標）、日本国特許公開公報 平成9年第196920号（免疫項目）、日本国特許公開公報 平成8年第114539号（生化学項目）、日本国特許公開公報 平成9年第196739号（溶解液先端検知）、日本国特許公開公報 平成9年第138195号（多孔性材料の透過光測定による分析）などである。

25 この方法では、血漿そのものに固体試薬を溶解しながら反応を同時に行うようになっているが、100%の血漿を用いて、極短時間に均一に

固体試薬を溶解することは容易ではない。また、血漿を希釈していないため、分析を妨害する夾雑物（妨害物質）の影響を受けやすいことなどの問題もある。

5 これらの開示技術では、主たる送液方法として、流路の末端から減圧吸引する方法が採用されている。すなわち、一つの流路に、流れ方向に所定間隔をあけてカートリッジ外に通じる複数の穴が設けてあり、その穴をカートリッジ外で開閉することにより送液を制御している。しかし、この送液方法では、液体の流れは直線状にしか制御できないという問題点がある。これらの穴は、疎水性のベントの機能を有しているのではなく、穴を閉じることで穴より上流側を減圧にできるという大気開放バルブの役目を行っている。

10 このほかに、流路途中に試薬を付着させたものとしては、米国特許第5478751号明細書（Abbott社）、日本国特許公開公報平成3年第223674号、米国特許第5147607号明細書（以上2件は持田製薬株式会社）などがあり、流路を流れるのは必ずしも100%の血漿ではないが、検体が高濃度の試薬に触れ、順次希釈されていくという状態は、上記のものと変わらない。免疫検出反応のように、固相化した抗体（抗原）と検体に触れる場合には用いられるが、均一系での反応を前提としている血液生化学検査や、環境中の有害物質検査などには適さない。

20 さらに、分析用試薬を濾紙等に含浸させ、その試薬に血液検体を接触させ、毛細管力と重力を用いて血漿を濾紙上で移動させ分析する方法も実用化されている。例えば、京都第一科学社 商品名スポットケム（登録商標）、富士写真フイルム株式会社 商品名ドライケム（登録商標）、
25 ベーリンガーマンハイム社 商品名レフロトロン（登録商標）、あるいは米国特許第5212065号明細書（International Diagnostic Sys

tem) に記載のもの等がある。

- これらのいわゆるドライケミストリーによる分析濾紙型カートリッジは、定量反応も可能で、外部から試薬溶液や緩衝液を添加する必要がないため、簡便である。しかし、必要な血液検体量が分析 1 項目あたり 10 μl 程度と多く、つまり、通常、血液生化学検査で多く行われている 10 項目以上の測定では、百数十 μl の血液が必要となる。また、濾紙等に含浸させる試薬量もそれに対応して多い。また、濾紙等に含浸した試薬に検体が接触しながら順次反応していくため、分析反応の種類に制限があり、前述した学会の定める推奨法とは異なるものもある。
- さらに、検体を希釈しないため、検体中の夾雑成分による悪影響を受けやすい。また、大半のものは分析 1 項目につき 1 カートリッジが必要であり、唯一、京都第一科学社のもののみ同時に複数の分析が可能だが、基本的には分析 1 項目ずつのカートリッジを同一のストリップに複数個乗せたものであって、最大でも 6 項目程度しか分析できない。
- 一方、以上述べたようなドライケミストリーを用いた方法とは異なり、微量分析を行う μTAS (micro total analysis system) の技術が進歩してきている。 μTAS では、血液に限らず検体量を微量にするために、10 センチから数センチ角程度以下の、ガラスやシリコンの表面に溝を有するチップを用いて、その溝中に試薬溶液や検体を流して、分離、反応を行って、微量試料の分析を行っている（日本国特許公開公報 平成 2 年第 2 4 5 6 5 5 号、日本国特許公開公報 平成 3 年第 2 2 6 6 6 6 号、日本国特許公開公報 平成 8 年第 2 3 3 7 7 8 号、Analytical Chem. 69, 2626-2630 (1997) Aclara Biosciences など）。この技術では、検体量、検出に必要な試薬量、検出に用いた消耗品等の廃棄物、廃液の量がいずれも少なくなる上、検出に必要な時間もおおむね短時間で済むという利点がある。

本願出願人も、日本国特許願 平成10年第181586号明細書
（「混合分析装置及び混合分析方法」）、日本国特許公開公報 200
0年第2675号（日本国特許願 平成10年第181587号明細書、
「キャピラリ光熱変換分析装置」）、日本国特許公開公報 2000年
5 第2677号（日本国特許願 平成10年第167603号明細書、
「分析装置」）、国際公開WO99/64846号公報（国際出願PCT
T/JP99/03158号明細書）等の μ TAS関係の発明を出願し
ている。

これらの明細書に記載された技術を用いれば、血液生化学1項目を分
10 析するのに必要な試薬溶液量は、検出時間を10秒間程度として、10
n ℓ 程度、それに必要な検体量は1~0.1n ℓ （1000~100p
 ℓ ）程度という極微量でよい（別途、全体を送液するための緩衝液が1
 μ ℓ 程度必要となる。また、連続的に検体を送液する場合は10分間で
10n ℓ 程度の検体が必要となることもありうる）。

15 しかしながら、現在公知となっている μ TAS技術では、チップ（カ
ートリッジ）中で分離，混合，反応，検出は行っているものの、反応に
必要な試薬溶液はチップ（カートリッジ）外から供給している。例えば、
前述した μ TAS関係の先行技術、及びProceedings of the μ TAS '98
Workshop, held in Banff, Canada, 13-16 October 1998. Editors: D.
20 Jed Harrison and Albert van den Berg, Kluwer Academic Publishers
等、さらには、樹脂チップ中でのDNA分析技術（R M McCormick et al. / Anal. Chem. Vol. 69, No.
14 (1997) 2626-2630等）がある。

これらの技術においては、チップの外部に液体試薬容器が必要となり、
25 液体試薬の補充，チップと容器との接続部分の詰まりの除去，洗浄など
メンテナンス作業が発生するので、簡便性が要求されるPOC分析等

には適さない。

一方、検体や試薬溶液のチップ（カートリッジ）内の移動を実現するためには、移動先に至るキャピラリ（溝）の中の空気を、流路外へ排出する必要がある。その際、チップ内に液体を確実に留めるには、気体は
5 通して液体は通さない機構を流路の端部に設けることが望ましい。そうでないと、液体がチップ外にあふれ出てしまう恐れがある。

このような気体は通すが液体は通さないという目的を達成するために、疎水性の小孔や疎水性膜を、液体を通さずに空気のみを通すベントとする技術が、キャピラリの場合より遥に大きな液量を対象にしたものとして、かなり以前から検討されている。
10

例えば、人工透析装置などの血液処理装置における血液からの空気抜きは、日本国特許公開公報 昭和57年第17659号や日本国特許公表公報 平成9年第500809号等に記載されている。また、一般の工場などで用いる薬液や水中の自動空気抜きフィルターとして、チップ
15 よりも相当大きな装置に設ける例が、日本国特許公開公報 平成2年第2812号に記載されている。これらはいずれも、本発明が対象とするマイクロリットルレベル以下の液量に比べ、かなり大量の液量を対象としたものである。

マイクロリットルレベル以下の液量を対象とし、チップ内でこのような空気抜きベントに用いられるものとしては、 $3\mu\text{m}$ 角程度の微小な疎水性の穴（HMCV（Hydrophobic Micro Capillary Vent））が知られている（Proceedings of the μTAS '98 Workshop, held in Banff, Canada, 13-16 October 1998. Editor
20 s: D.Jed Harrison and Albert van den Berg, Kluwer Academic Publishers、p 307-310 Hydrophobic Microcapillary vent for pneumatic manipulation of liquid in μTAS , Kazuo Hosokawa, Teruo
25

Fuji, and Isao Endo、電気学会研究会資料：化学センサシステム研究会 CS-99-1~12, p19-22, 1999年3月16日, 藤井輝夫, 細川和生, Hong Jong Wook, 関実, 遠藤勲等)。

また、疎水性の膜を流路の端部に設ける技術も開示されている (Affymetrix社 Andersonら, Proceeding of Transducers '97. 1997 International Conference on Solid State Sensors and Actuators 2C1.02、国際公開WO第9702357号公報、米国特許第5856174号明細書)。この技術では、チップ外部の試薬溶液や検体をチューブでチップに接続し、チップ内に設けたダイヤフラムバルブ (チップ外の力で開閉するバルブ) で、前記試薬溶液や前記検体を流すキャピラリを選択するようになっている。そして、キャピラリ内の空気を、流路端部の疎水性の膜からなるベントを通して流路外へ押し出しながら送液するようになっている。前記ベントは常に外部に開放されており、前記ベントに通じる流路の圧損や、ブレイカブルシールで圧逃げ穴をあけることによって、送液の制御を行っているため、その構造が極めて複雑となるという問題点を有している。

本発明は、上記のような従来技術の問題点を解決し、以下のような分析用カートリッジ及びその製造方法を提供することを目的としている。
すなわち、

1) 袋やカートリッジ中の小部屋に液体を封入し、測定時に反応槽へ流出させる方式 (液袋方式) では困難である、数 μ l以下の試薬溶液をカートリッジ中で測定時に調整し、反応に供することが可能である。

2) ナノリットルからピコリットルオーダーの極微量の検体を用いた測定、反応が可能である。

3) 分析に必要な試薬、バッファーなどがカートリッジに封入又は付属しており、分析担当者による試薬の管理、保守の手間が軽減できる、

又はその必要がない。

4) 簡便に短時間で且つ低コストで分析が可能である。

5) 検出反応の制限が少なく、同時に多項目の分析が可能である。そのため、学会や官庁などで定められた推奨法と同じか、又は類似の検出
5 反応を行うことができる。

6) 分析用カートリッジの内部の構造が単純で、安価に製造することができる。

7) 精度の高い送液を行うことができる。

また、前記分析用カートリッジ用いた分析方法を提供することを併せて
10 目的としている。

さらに、前記のような分析用カートリッジに取り付けられて、該分析用カートリッジ内の液体の送液を高精度且つ容易に制御可能で、なおかつ安価な送液制御装置を提供することを併せて目的としている。

15 発明の開示

前記目的を達成するため、本発明は次のような構成からなる。すなわち、本発明に係る分析用カートリッジは、複数のリザーバと、これらリザーバ間を連通するキャピラリとを有する分析用カートリッジであって、前記リザーバの少なくとも一つに該分析用カートリッジの外部へ通じる
20 開口部を設け、該開口部の少なくとも一つを気体は透過し液体は透過しないベントで覆うとともに、分析に使用する試薬を該分析用カートリッジ内に備えることを特徴とする。

このような構成の分析用カートリッジは、カートリッジ内の構造が単純で安価に製造することが可能であり、また、 μ TASのように極微量
25 の液体を扱うことが可能である。また、前記ベントからの気体の出入りを制御することにより、前記キャピラリを通じた液体の前記リザーバへ

の流入又は液体の前記リザーバからの流出を制御することができるので、分析用カートリッジの外部からの液体の供給や、外部への液体の取り出しを行うことなく、分析用カートリッジ内の各リザーバへの液体の流入、流出を制御することが可能である。

- 5 これにより、検体以外の全ての試薬等を分析用カートリッジ内に封入した、メンテナンスの必要のない *all-in-one* タイプの分析用カートリッジとすることが可能となる。また、前記液体の送液を精度良く且つ容易に制御することが可能となる。

- 10 さらに、分析用カートリッジを上記のような構成とすれば、分析に使用する試薬の一部又は全部が該分析用カートリッジ内に備えられているので、POC分析等において、分析担当者が分析時に行う試薬の管理、保守を軽減できる（又は、その必要がない）。また、分析に必要な検体及び試薬の量を微量とすることができ、さらに、簡便に短時間で且つ低コストで分析を行うことが可能である。

- 15 また、検出反応の制限が少なく、同時に多項目の分析が可能であるので、学会や官庁などで定められた推奨法と同じか、又は類似の検出反応を、POC分析等においても行うことができる。そうすれば、過去の臨床試験等で得られたデータとの比較が容易となる。さらにまた、分析作業者が所望の試薬を前記分析用カートリッジ内に封入して、所望の分析
20 を行うこともできる。

なお、前記ベントで覆われた前記開口部が設けられた前記リザーバの少なくとも一つに、前記試薬を備える構成とすることができる。

また、前記試薬のうち少なくとも一部を非流動性とすることができる。

- 25 このような構成とすれば、分析直前に前記分析用カートリッジ内で、非流動性の前記試薬を試薬溶解液等に溶解して試薬溶液を調製できるので、リザーバに液体状の試薬が封入されている場合と比べて、運搬時や

保管時等に前記分析用カートリッジから試薬が漏れる可能性が低く、また、試薬の品質が劣化しにくい。

また、試薬を封入した分析用カートリッジを製品とすることができるので、所望の試薬が封入された分析用カートリッジを購入すれば、分析
5 作業者が試薬を分析用カートリッジに封入する作業を全く行うことなく、
所望の分析を行うことができる。

非流動性の試薬を分析用カートリッジに封入する方法としては、非流動性の試薬をリザーバに必要量装入する方法や、試薬を溶解した溶液をリザーバに装入した後、乾燥して非流動性とする方法があげられる。

10 なお、本発明においては、非流動性の試薬とは、粉体、凍結乾燥品等の固体状の試薬やゴム状の試薬のことを意味し、また、分析用カートリッジの流通過程（運搬時や保管時等）で分析用カートリッジから流出しない程度の粘性を有する水飴状の試薬でもよい。

前記ベントを備えた試薬収納用リザーバにこの非流動性の試薬を封入
15 して製品とすれば、分析直前に、分析用カートリッジに封入又は付属した試薬溶解液を、前記キャピラリーを通じて前記試薬収納用リザーバに送液して前記試薬を溶解し、分析に供することができる。なお、前記試薬溶解液は、その量が数十 μ l程度でよい上、きわめて安価なので、液袋方式により分析用カートリッジに備え付けることができる。

20 分析用カートリッジに封入された非流動性の試薬が、前記試薬溶解液で溶解される際の溶解時間を短縮するために、測定項目によっては、非流動性の試薬に溶解補助剤を添加してもよい。この溶解補助剤としては多価アルコール等が好適であり、特に、エチレングリコール、プロピレングリコール、及びグリセロールから選ばれた少なくとも1種が好まし
25 い。

さらに、本発明に係る分析用カートリッジは、孔を有する疎水性の部

材で前記ベントを構成することができる。特に、孔を有する疎水性の部材を疎水性多孔質膜とすることが好ましい。

複数のリザーバの前記開口部を共通の疎水性多孔質膜で覆って各リザーバのベントを構成した場合には、前記疎水性多孔質膜は、各リザーバ間に位置する部分が多孔質性を有していない状態となっている必要がある。そして、前記疎水性多孔質膜は、各リザーバ間に位置する部分を加圧することによって多孔質性を有していない状態とすることができる。

このような構成であれば、前記各リザーバ間に位置する部分を気体が透過しにくいため、前記各リザーバ間において気体の流通が生じにくい。したがって、隣接するリザーバの液体の出入りの制御に悪影響を及ぼす恐れが少なく、各リザーバの液体の出入りを独立して精度よく制御することができる。

なお、複数のリザーバからなり液体の出入りの制御が同時に行われるリザーバ群の場合も、上記と同様である。すなわち、リザーバ群の複数の共通の疎水性多孔質膜で覆って各リザーバのベントを構成した場合には、前記疎水性多孔質膜は、各リザーバ群間に位置する部分が多孔質性を有していない状態となっている必要がある。そうすれば、各リザーバ群の液体の出入りを独立して精度よく制御することができる。

さらに、本発明に係る分析用カートリッジは、液状の検体を収納する検体収納用リザーバと、前記検体を希釈する希釈液を収納する希釈液収納用リザーバと、前記検体を計量する計量用リザーバと、前記希釈液及び計量した前記検体を混合し希釈する希釈用リザーバと、を備えるとともに、前記計量用リザーバと、前記検体収納用リザーバ、前記希釈液収納用リザーバ、及び前記希釈用リザーバとの間が、それぞれ前記キャピラリーによって連通している構造であってもよい。

また、本発明に係る分析用カートリッジは、分析結果を校正する校正

液を収納する校正液収納用リザーバと、液状の検体を収納する検体収納用リザーバと、前記校正液及び前記検体を希釈する希釈液を収納する希釈液収納用リザーバと、前記校正液及び前記検体を計量する計量用リザーバと、計量した前記校正液又は計量した前記検体と前記希釈液とを混合し希釈する希釈用リザーバと、を備えるとともに、前記計量用リザーバと、前記校正液収納用リザーバ、前記検体収納用リザーバ、前記希釈液収納用リザーバ、及び前記希釈用リザーバとの間が、それぞれ前記キャピラリーによって連通している構造であってもよい。

なお、上記のように、前記各種リザーバは前記キャピラリーによって連通しているが、前記各種リザーバは前記キャピラリーにより直接連通していてもよいし、リザーバ間に他のリザーバが介在していて、間接的に連通している構造であってもよい。ただし、液体の出入りの制御における精度や効率を考えれば、直接連通することが好ましい。

さらに、上記のような本発明の *all-in-one* タイプの分析用カートリッジは、平板状部材の前記リザーバに対応する位置に貫通孔を設け、該平板状部材の一方の板面の前記キャピラリーに対応する位置に溝を設ける平板加工工程と、前記平板状部材の前記溝を有さない板面を前記ベントで覆うベント形成工程と、前記試薬を収納する試薬収納用リザーバに対応する前記貫通孔の中に、前記平板状部材の前記溝を有する板面の側から前記試薬を装入する試薬装入工程と、前記平板状部材の前記溝を有する板面をカバーシートで覆って、前記リザーバ及び前記キャピラリーを形成する被覆工程と、を備える製造方法によって製造することができる。

ここで、前記ベント形成工程を、前記平板状部材の前記溝を有さない板面を、前記孔を有する疎水性の部材又は前記疎水性多孔質膜で覆う工程としてもよい。また、前記試薬装入工程を、前記試薬を収納する試薬

収納用リザーバに対応する前記貫通孔の中に、前記平板状部材の前記溝を有する板面の側から前記試薬の溶液を装入し、該試薬の溶液を乾燥して非流動性とする工程としてもよい。

5 なお、通常は、前記溝は、前記平板状部材の一方の板面のみに設けるものとし、前記ベントは、前記溝を有していない他方の板面を覆うものとする。

 さらに、本発明に係る送液制御装置は、前記のような分析用カートリッジに取り付けられ、前記キャピラリを通じた任意の前記リザーバ間の液体の送液を制御する送液制御装置であって、前記ベントを通じた気体の
10 の出入りを許容又は規制することにより、前記キャピラリを通じた前記液体の前記リザーバへの流入又は前記液体の前記リザーバからの流出を行うようになっていることを特徴とする。

 このような構成から、該送液制御装置は、前記分析用カートリッジ内の検体、試薬溶液等の液体の送液を、高精度に制御することが可能であり、なおかつ、安価に製造することができる。
15

 さらに、本発明に係る送液制御装置は、前記ベントを挟んで前記リザーバとは逆側の位置に配されるバルブを備えていて、前記ベントを通じた気体の出入りの許容又は規制を、該バルブにより行う構成とすることができる。あるいは、前記ベントを挟んで前記リザーバとは逆側の位置
20 に配され、前記開口部を覆うように前記ベントに取り付けられたカップラーと、前記カップラーに連結されたポンプと、前記カップラーと前記ポンプとの間に配置されたバルブと、を備えていて、前記ベントを通じた気体の出入りの許容又は規制を、前記ポンプ及び前記バルブの少なくとも一方により行う構成としてもよい。

25 さらに、本発明に係る送液制御装置は、前記開口部が前記ベントで覆われていない前記リザーバへの気体の出入りを許容又は規制することに

より、前記キャピラリを通じた前記液体の前記リザーバからの流出を制御するようになっていてもよい。

なお、この送液制御装置は、分析のための検出装置と一体となってもよいし、独立していてもよい。

- 5 さらに、本発明に係る分析方法は、上記のような分析用カートリッジを使用した検体の分析方法であって、前記非流動性の試薬を溶解する試薬溶解液が収納された試薬溶解液収納用リザーバから、前記非流動性の試薬が収納された試薬収納用リザーバに、分析の直前に前記キャピラリを通じて前記試薬溶解液を送液し、前記非流動性の試薬を溶解して試薬
10 溶液を調製する試薬溶解工程を備えることを特徴とする。

なお、液状の前記検体と前記試薬収納用リザーバ内の前記試薬溶液とを、前記キャピラリを用いて混合及び反応を行う混合反応工程を備えていてもよい。

- 15 さらに、本発明に係る分析方法は、上記のような分析用カートリッジを使用した検体の分析方法であって、検体を計量用リザーバに送液して計量し、さらに、希釈液及び計量した検体を希釈用リザーバに送液して混合して、前記検体を希釈する工程を備えることを特徴とする。

- 20 さらに、本発明に係る分析方法は、上記のような分析用カートリッジを使用した検体の分析方法であって、検体を計量用リザーバに送液して計量し、さらに、希釈液及び計量した検体を希釈用リザーバに送液して混合して、前記検体を希釈する工程と、この希釈した検体を試薬と混合した後に分析する検体分析工程とを備えるとともに、前記検体分析工程の前又は後に、前記検体の希釈に使用する又は使用した計量用リザーバや希釈用リザーバを使用して校正液の希釈及び分析を行い、該校正液の
25 分析値を用いて検体の分析値を校正する校正工程を備えることを特徴とする。なお、以降は、前記校正液のことを標準液とも言う。

図面の簡単な説明

第 1 図は、臨床診断の生化学項目を測定する場合の分析用カートリッジの流路パターンを示す図である。

5 第 2 図は、第 1 図の分析用カートリッジのリザーバ部分の部分縦断面図である。

第 3 図は、液体を封入したポーションパックを破って、内容液を分析用カートリッジのリザーバに装入する様子を示す説明図である。

10 第 4 図は、非流動性の試薬を固着したベント用の膜を、前記試薬を内側にして平板状部材に貼り合わせる工程を説明する図である。

第 5 図は、第 4 図に示された工程により作成した分析用カートリッジの外観を示す斜視図である。

第 6 図は、第 1 図の流路パターンを有する平板状部材における、カップラーを装着する位置の一例を示した図である。

15 第 7 図は、分析用カートリッジの製造工程を説明する概念図である。

第 8 図は、分析用カートリッジと接触する部分がナイフエッジ状であるカップラーの構造を説明する断面図である。

第 9 図は、分析用カートリッジ及び送液制御装置の構成を説明する概念図である。

20 第 10 図は、疎水性膜の耐水圧を測定する実験装置を示す図である。

第 11 図は、本発明の一実施形態の分析用カートリッジを構成する平板状部材の流路パターンを示す図である。

第 12 図は、第 11 図の平板状部材の背面（溝を備えていない板面）を示す図である。

25 第 13 図は、第 12 図の平板状部材の a - a' 線断面図である。

第 14 図は、ラテラル方向に気体が透過しない状態のベントを有する

分析用カートリッジの構造と、気体の挙動を説明する断面図である。

第 1 5 図は、第 1 4 図の分析用カートリッジの平面図である。

第 1 6 図は、ラテラル方向に気体が透過する状態のベントを有する分析用カートリッジの構造と、気体の挙動を説明する断面図である。

5

発明を実施するための最良の形態

本発明に係る分析用カートリッジ及び送液制御装置の実施の形態を、
図面を参照しながら詳細に説明する。ただし、本発明は本実施形態に限
定されるものではない。特に、分析用カートリッジ内における液体の送
10 液方法については、空気圧により送液を制御する方法について主に説明
したが、これに限定されるものでなく、後述するように、電気浸透流に
よる送液方法や、重力を駆動力とする送液方法でもよいし、リザーバの
ベントを外部から変形させて（押して）送液する方法でもよい。

なお、以下の説明における「上」、「下」、「前」、「後」、「左」、
15 「右」等の方向を示す用語は、説明の便宜上、各図面におけるそれぞれの
方向を意味する。

第 1 図及び第 2 図は、本発明の第一の実施形態の分析用カートリッジ
1（臨床診断の生化学項目の測定用）を示す図である。第 1 図は分析用
カートリッジ 1 の流路パターンを示したものであり、分析用カートリッ
20 ジ 1 を構成する平板状部材 1 0 0 の溝を有していない面の側から見た図
である。また、第 2 図は分析用カートリッジ 1 のリザーバ部分の部分縦
断面図である。なお、第 2 図は、各種リザーバのうち試薬収納用リザー
バ 1 1 1 a を代表例として示したものである。

分析用カートリッジ 1 は、P M M A 等の有機ポリマー、シリコン、ガ
25 ラス等から選択される材料で形成された平板状部材 1 0 0 を有し、この
平板状部材 1 0 0 にはその表裏両面を貫通する多数の貫通孔 1 0 1 ～ 1

08, 110~122cが形成されると共に、平板状部材100の裏面には数 μ m~数mmの幅及び深さの多数の溝（第1図では線で示す）が形成されている。

すなわち、左側のやや上方位置に比較的大径の貫通孔101が形成され、その貫通孔101の下方に同じく比較的大径の貫通孔102が形成
5 されていて、それら貫通孔101及び102を結ぶように溝が形成されている。

また、略中央のやや上方位置には、中程度の直径を有する貫通孔103が形成され、貫通孔103の下方に同じく中程度の直径を有する貫通
10 孔104が、貫通孔103の右側に同じく中程度の直径を有する貫通孔105が、貫通孔105の下方に同じく中程度の直径を有する貫通孔106が、貫通孔106の右側に同じく中程度の直径を有する貫通孔107が、それぞれ形成されている。そして、貫通孔103及び104を結ぶように溝が形成され、貫通孔105及び106を結ぶように溝が形成
15 されている。

また、貫通孔102の右側には、中程度の直径を有する貫通孔108が形成され、その貫通孔108の右側であって貫通孔103の下方に、他の溝より幅広の幅広溝109が形成されている。そして、その幅広溝109と貫通孔103との間、並びに幅広溝109と貫通孔108との
20 間を、それぞれ個別に結ぶように溝が形成されているとともに、幅広溝109と貫通孔106, 107との間は、途中で分岐した溝によって結ばれている。

さらに、幅広溝109の下方には、小径の貫通孔110が形成され、その幅広溝109及び貫通孔110を結ぶように溝が形成されている。
25 そして、貫通孔110から下方に延びる短い溝が形成され、その短い溝に、貫通孔102から下方に延びてさらに右方に折れ曲がった溝が結合

している。

そして、平板状部材 1 0 0 の下側部分には、上下方向に複数段、横方向に複数列の、多数の貫通孔が形成されている。第 1 図においては、例として、上下方向に 3 段、横方向に 1 2 列の、計 3 6 個の貫通孔 1 1 1 a, 1 1 1 b, 1 1 1 c, 1 1 2 a, ..., 1 2 2 a, 1 2 2 b, 1 2 2 c が形成されているものを示している。

これら貫通孔 1 1 1 a ~ 1 2 2 c は、貫通孔 1 1 0 よりもさらに小径の貫通孔であって、各列の三つの貫通孔 (1 1 1 a, 1 1 1 b, 1 1 1 c 等) が 1 つのグループとなっていて、各グループの構成は同様になっている。

そして、貫通孔 1 1 0 の下方に延びる短い溝が、多数束に分岐していて、その分岐したそれぞれの溝は、上記三つの貫通孔 (1 1 1 a, 1 1 1 b, 1 1 1 c 等) からなる各グループの左方側を下方に向かって延びて、1 段目の貫通孔 1 1 1 a, 1 1 2 a, ..., 1 2 2 a と 2 段目の貫通孔 1 1 1 b, 1 1 2 b, ..., 1 2 2 b との間、並びに、2 段目の貫通孔 1 1 1 b, 1 1 2 b, ..., 1 2 2 b と 3 段目の貫通孔 1 1 1 c, 1 1 2 c, ..., 1 2 2 c との間において、それぞれコ字状に折れ曲がるとともに、さらに、回り込むようにして 3 段目の貫通孔 1 1 1 c, 1 1 2 c, ..., 1 2 2 c に下側から結合している。なお、前記コ字状に折れ曲がった溝は、検体と試薬との混合、反応に必要な時間だけ液体が流れることのできる長さがあれば、直線状の溝、曲線状の溝等であっても差し支えない。

また、上記グループの 1 段目の貫通孔 1 1 1 a, 1 1 2 a, ..., 1 2 2 a 及び 2 段目の貫通孔 1 1 1 b, 1 1 2 b, ..., 1 2 2 b は、それぞれから左方に延びる溝を介して、各グループの左側を上下方向に延びる溝に結合されている。

なお、上記貫通孔 1 0 1 ~ 1 0 8, 1 1 0 ~ 1 2 2 c の直径は、平板状部材 1 0 0 の表面側と裏面側とで異なっていて（つまり、テーパ状の貫通孔であって）も構わないし、あるいは同じであっても構わない。また、各貫通孔 1 0 1 ~ 1 0 8, 1 1 0 ~ 1 2 2 c は、平板状部材 1 0 0 にドリルやレーザー等を利用して後から加工してもよいし、平板状部材 1 0 0 が樹脂製の場合には、平板状部材 1 0 0 を形成するための型に予め貫通孔 1 0 1 ~ 1 0 8, 1 1 0 ~ 1 2 2 c 形成用の突起を設けておいて、平板状部材 1 0 0 と同時に形成するようにしてもよい。

一方、平板状部材 1 0 0 の上記のような溝が形成された裏面側には、第 2 図に示すように平板状のカバーシート 1 3 0 が貼りつけられていて、これにより、上記溝はキャピラリ 1 5 0 となっている。また、上記貫通孔 1 0 1 ~ 1 0 8, 1 1 0 ~ 1 2 2 c は、平板状部材 1 0 0 表面側にその平板状部材 1 0 0 外部に通じる開口部を有し、検体、試薬、廃液等の液体を収容可能なりザーバとなる。なお、貫通孔の特定に使用した符号 1 0 1 ~ 1 0 8, 1 1 0 ~ 1 2 2 c は、説明及び図示の都合上、これ以降は、そのままなりザーバの符号としても用いることとする。

そして、平板状部材 1 0 0 の表面側には、第 2 図に示すように、液体は透過しないが気体（特に、空気）は透過する膜 1 4 0（例えば、P T F E 多孔性膜）が貼りつけられており、これにより、各なりザーバ 1 0 2, 1 0 4, 1 0 6, 1 0 8, 1 1 0 ~ 1 2 2 c の開口部を覆うベント 1 4 1 を形成している。

次に、各なりザーバ 1 0 1 ~ 1 0 8, 1 1 0 ~ 1 2 2 c 及び幅広溝 1 0 9 の用途について、簡単に説明する（詳細は後述する）。

なりザーバ 1 0 1 及び 1 0 2 は試薬溶解液用（以降は、試薬溶解液落とし込み用なりザーバ 1 0 1、試薬溶解液収納用なりザーバ 1 0 2 と記す）、なりザーバ 1 0 3 及び 1 0 4 は検体希釈液用（以降は、検体希釈液落とし

込み用リザーバ 1 0 3、検体希釈液収納用リザーバ 1 0 4 と記す)、また、リザーバ 1 0 5 及び 1 0 6 は標準液用である(以降は、標準液落とし込み用リザーバ 1 0 5、標準液収納用リザーバ 1 0 6 と記す)。

5 また、リザーバ 1 0 7 は検体用(以降は、検体収納用リザーバ 1 0 7 と記す)、幅広溝 1 0 9 は、検体及び標準液の計量用(以降は、計量槽 1 0 9 と記す)、リザーバ 1 0 8 は計量槽 1 0 9 の廃液用(以降は、廃液収納用リザーバ 1 0 8 と記す)、リザーバ 1 1 0 は検体希釈液による検体の希釈用(以降は、希釈混合槽 1 1 0 と記す)である。

10 さらに、平板状部材 1 0 0 の下側部分の計 3 6 個のリザーバ 1 1 1 a, 1 1 1 b, 1 1 1 c, ..., 1 2 2 c は、上 2 段の 2 4 個のリザーバが試薬用(以降は、試薬収納用リザーバ 1 1 1 a ~ 1 2 2 a, 1 1 1 b ~ 1 2 2 b と記す)で、最下段の 1 2 個のリザーバが廃液用(以降は、廃液収納用リザーバ 1 1 1 c ~ 1 2 2 c と記す)であって、定量反応ゾーン 1 2 5 を形成している。

15 次に、試薬の分析用カートリッジ 1 への封入形態としては、第 2 図に示すようにリザーバ内に非流動性の試薬 1 6 0 が固着されている形態と、第 3 図に示すように液体試薬 3 0 2 が封入されたポーシオンパック 3 0 0 が、該ポーシオンパック 3 0 0 を破るためのピン 3 0 1 と共に装着されている形態とがある。

20 なお、第 3 図は、平板状部材 1 0 0 に装着されたポーシオンパック 3 0 0 が、平板状部材 1 0 0 の外部からピストン 3 0 3 で押されることにより、ポーシオンパック 3 0 0 内のピン 3 0 1 で平板状部材 1 0 0 の外部で破られ、試薬溶解液落とし込み用リザーバ 1 0 1 及びキャピラリ 1 5 0 に液体試薬 3 0 2 が流し込まれる様子を説明する図である。

25 ここで用いられるポーシオンパック 3 0 0 は、試薬や検体を溶解又は希釈するのに十分な量の試薬溶解液又は希釈液を収納できる容器であれ

ば、形状は特に限定されないが、成形しやすい直方体あるいは円柱状のものが好ましい。

5 ポーションパック 300 の材質については、内容液の水分が蒸散したり、酸素の侵入により内容液が劣化しないようにガスバリアー性に優れたものがよい。酸素の侵入を防ぐためには、アルミニウムを蒸着あるいは積層した樹脂シートを用いてもよいが、分析用カートリッジを窒素を封入して密封包装すれば問題ない。また、水分が蒸散すると内容液の濃度
10 度が変化するので、水分の蒸散は可能な限り少ない方がよい。特に、校正液を封入するポーションパックは、水分の蒸散が 1 年間で 0.1 % 程度以下である必要があり、アルミニウム蒸着ポリエチレンシートなどが用いられる。

ポーションパック 300 の材質としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリカーボネート、ポリメチルペンテン等の樹脂が、水蒸気透過性が低く且つ射出成形やプレス成形が施しやすいので
15 良好である。

また、使用時に簡単に破ることができるように、できるだけ肉薄に成形することが好ましい。成形したポーションパックに試薬溶解液又は希釈液を入れ、ポーションパックを破るためのピンを備えた蓋を接着して取り付ける。蓋及びピンの材質はポーションパックと同じでもいいが、
20 異なってもよい。また、ピンは蓋と一体成形されてもいいし、後で取り付けてもかまわない。いずれにしてもピンはポーションパックの底を破るのに十分な強度を有していればよい。

ピンを備えた蓋は、超音波接着、粘着剤による粘着、両面テープによる接着などの方法により接着される。また、ポーションパック全体を分析用カートリッジ内に封入して、その上部を疎水性のベントで覆っても
25 よい。この場合は、ピンは特に必要ではなく、ベントの上からピストン

等で押した圧力でポーシオンパックが破れて内容液が排出される。

ポーシオンパックの形状としては、上述のような袋状のもの他、注射器の様な形状のピストン型容器も用いられる。このピストン型容器には、内容物の導出口に所定の圧力以上で破れるか開く栓が備えられていて、ピストン型容器の中に液体を封入して分析用カートリッジに装着し、分析時に内筒（ピストン）を外部から送液などを制御する装置で押すと、前記導出口から内容液が押し出されるようになっている。なお、内筒のパッキンは強固である必要がある。

また、片端が封じられたポリエチレン等からなるストロー状の容器も、安価なポーシオンパックの一例である。このような容器においては、内部に液体を封入し該容器に圧力を加えると、導出口の栓が開いて内容液がリザーバや流路に押し出されるようになっている。

試薬溶解液や検体希釈液など、比較的大容量必要な液体試薬（数十から数百、ときに数千 μ lになるような液）は、このようなポーシオンパック 300 に封入されて、分析用カートリッジ 1 内に装着される。

非流動性の試薬 160 が固着されている場合は、ポーシオンパック 300 が破られて供給される試薬溶解液で前記非流動性の試薬 160 が溶解されて、分析用カートリッジ 1 内で試薬溶液が調製されるようになっている。

ポーシオンパック 300 を使用して試薬溶液等をリザーバに装入する場合は、所望の濃度の試薬溶液やバッファをポーシオンパック 300 に仕込めばよい。また、非流動性の試薬 160 を溶解して、所望の濃度の試薬溶液を分析用カートリッジ 1 内で調製するためには、リザーバが、所定の許容振れ幅をもった所定の容積を持つ必要がある。血液生化学検査の場合は、溶解後の試薬濃度の振れ幅は、CV 値（標準偏差を平均値で割った値）で 2 % 程度以下であることが好ましい。このため、リザー

バの成形、製造精度、及びカバーシート 1 3 0 やベント用の膜 1 4 0 の
貼り合わせの加工精度が重要となる。ただし、これら成形、製造精度及
び加工精度のばらつきにより、本実施形態の溝やリザーバにおいては、
前記 C V 値は 5 % 程度となることもあるので、標準液を使用して各分析
5 用カートリッジを検定することが好ましい。

また、第 2 図では、非流動性の試薬 1 6 0 はベント用の膜 1 4 0 に固
着されている例を示しているが、キャピラリ 1 5 0 やベント用の膜 1 4
0 の全面が試薬で塞がれない限り、リザーバ 1 1 1 a の壁に非流動性の
試薬が固着されていてもよい。もちろん、ベント用の膜 1 4 0 とリザー
10 バ 1 1 1 a の壁の両方に固着されていてもよい。

第 4 図は、非流動性の試薬 1 6 0 を固着したベント用の膜 1 4 0 （例
えば、P T F E 多孔性膜）を、有機ポリマーを射出成形して製造した、
リザーバを構成する貫通孔 1 1 1 a, 1 1 1 b, 1 1 1 c, ..., 1 2 2
c（第 4 図では便宜上、一部の貫通孔のみを図示している）を有する平
15 板状部材 1 0 0 に、試薬 1 6 0 を固着した面を内側にして貼り合わせる
工程を説明する図である。そして、第 5 図は、完成した分析用カートリ
ッジ 1 の外観を示す斜視図である。

第 4 図に示すように、非流動性の試薬 1 6 0 は、ベント用の膜 1 4 0
上の、貫通孔 1 1 1 a, 1 1 1 b, 1 1 1 c, ..., 1 2 2 c の位置に相
20 対する位置に、点状に固着されており、平板状部材 1 0 0 と貼り合わせ
ることにより、非流動性の試薬 1 6 0 は、各リザーバ 1 1 1 a, 1 1 1
b, 1 1 1 c, ..., 1 2 2 c 内に封入される。

カバーシート 1 3 0 が貼り合わされた平板状部材 1 0 0 には、液体の
出入り口としては、血漿分離濾過膜が装備された検体の入口 5 0 0 が有
25 るだけで、ポーションパック 3 0 0 に入った試薬溶解液や検体希釈液、
及び他の試薬はすべて分析用カートリッジ 1 内に封入されている。

- 本実施形態の分析用カートリッジ 1 のキャピラリ内の液体の送液は、該分析用カートリッジ 1 に取り付けられた送液制御装置によって、ベント 1 4 1 を利用して行われる。送液制御装置は、ベント 1 4 1 を通じた気体の出入りを許容又は規制する図示しないバルブを備えている。そして、該バルブは、ベント 1 4 1 を挟んでリザーバとは逆側の位置に配されて、該ベント 1 4 1 を覆って気密性高く分析用カートリッジ 1 に密着される図示しないカップラーと、図示しない空気加圧ポンプと、の間に位置している。なお、前記バルブはカップラー内に備えられていてもよい。
- すなわち、前記送液制御装置は、前記バルブを開けてベント 1 4 1 からの気体の出入りを許容することにより、リザーバへの液体の流入を可能とし、また、前記バルブを閉じてベント 1 4 1 からの気体の出入りを規制することにより、リザーバへの液体の流入を規制する送液制御機構を備えている。
- ベント 1 4 1 を通じた気体の出入りの許容は、カップラーを分析用カートリッジ 1 から分離して、ベント 1 4 1 を直接外部に開放しても可能であるし、カップラーを分析用カートリッジ 1 に密着したまま、バルブを三方バルブにして、バルブの切り替えによって外部に開放してもよい。さらに、空気加圧ポンプの代わりに減圧ポンプを用いて、カップラー内を陰圧にしてもよい。さらにまた、液体の送り出し側を加圧し、且つ受入れ側を減圧にしてもよい。
- また、ベント 1 4 1 を通じた気体の出入りの規制は、カップラーを分析用カートリッジ 1 に密着させ、前記バルブを閉とするか、空気加圧ポンプを停止させることによって行うことができる。
- なお、ベント 1 4 1 を通じた気体の出入りの許容又は規制を、上記のようなバルブを用いずに行う形式の送液制御装置で行ってもよい。

そのような送液制御装置としては、例えば、空気加圧ポンプに連結しているチューブ等を装着すると開状態となり、取り外すと閉状態となるカップラーをベントのリザーバとは逆側に装着し、チューブ等の着脱によりベントを通じた気体の出入りの許容又は規制を制御する形態の送液

5 制御装置があげられる。

第6図は、第1図の平板状部材100における、カップラーを装着する位置の一例を示したものである。第6図に示すように、試薬溶解液落とし込み用リザーバ101，検体希釈液落とし込み用リザーバ103，標準液落とし込み用リザーバ104以外の全てのリザーバには、カップ

10 ラーが装着されている。

なお、試薬収納用リザーバ及び廃液収納用リザーバについては、全試薬収納用リザーバ111a，112a，113a，…，122a，111b，112b，113b，…，122bを覆うように一つのカップラーが装着されており、また、全廃液収納用リザーバ111c，112c，

15 113c，…，122cを覆うように一つのカップラーが装着されている。

また、第6図の例では、送液を電気浸透流によって行うための電極と配線、及び分析用カートリッジ1のロット毎の検定値や測定項目情報等を記録したバーコードも併せて記してある。

次に、第1図及び第3図を用いて液体の動きを説明する。第3図は分析用カートリッジ1を分析装置にセットした図であり、分析用カートリッジ1についてはポーションパック300が取り付けられた部分のみ、分析装置についてはピストン303のみを図示している。なお、この分析装置は、送液制御装置，検出装置と一体でもよいし、別体となってい

20

25 てもよい。

この分析装置は、分析用カートリッジ1に取り付けられたポーション

パック 300 を、分析装置に備え付けられたピストン 303 で押すことにより、内容液を分析用カートリッジ 1 内に排出させる機構を有している。より詳しくは、分析用カートリッジ 1 のポーションパック 300 が位置する部分に、ポーションパック 300 の径に対応した径を有するピ
5 ストン 303 が配置されていて、分析開始時にピストン 303 が自動的にポーションパック 300 に圧力を加えて、ポーションパック 300 内に封入された試薬溶解液又は検体希釈液が分析用カートリッジ 1 のリザーバに流し込まれるようになっている。

すなわち、第 3 図のように、試薬溶解液の入ったポーションパック 3
10 00 をピストン 303 で押しながら破り、試薬溶解液を、試薬溶解液落とし込み用リザーバ 101 を経由して試薬溶解液収納用リザーバ 102 に装入する。このとき、試薬溶解液収納用リザーバ 102 に装着したカップラーに連結するバルブは開とし、他のバルブは全て閉としておく。ポーションパック 300 内の液量は、試薬溶解液収納用リザーバ 102
15 と試薬溶解液落とし込み用リザーバ 101 とを合わせた容量を十分上回っていることが必要である。

同様にして、検体希釈液の入ったポーションパック 300 から検体希釈液を検体希釈液落とし込み用リザーバ 103 を経由して、検体希釈液収納用リザーバ 104 に装入する。

20 必要ならば、所定濃度の検出対象物が溶解している標準液（ポジティブコントロール）を、ポーションパック 300 から標準液落とし込み用リザーバ 105 を経由して標準液収納用リザーバ 106 に装入して、補正を行えるようにしておく。標準液は、検体と同一の計量槽 109 及び希釈混合槽 110 を用いて希釈する。分析用カートリッジ毎に標準液で
25 検定することにより、分析用カートリッジの成形精度や、分析用カートリッジの加工精度のばらつきを補正でき、精度の高い分析を行うことが

可能となる。

- 定量反応ゾーン 1 2 5（もちろん定性でも可能）の試薬収納用リザーバ 1 1 1 a～1 2 2 a, 1 1 1 b～1 2 2 bには、各々の測定に適した異なる組成の非流動性の試薬 1 6 0 が固着されている。非流動性の試薬
- 5 1 6 0 の入った試薬収納用リザーバ 1 1 1 a～1 2 2 a, 1 1 1 b～1 2 2 b のバルブを開とし、試薬溶解液収納用リザーバ 1 0 2 を図示しない空気加圧ポンプによって加圧し、その他のリザーバのバルブを閉とすれば、試薬溶解液は各試薬収納用リザーバ 1 1 1 a～1 2 2 a, 1 1 1 b～1 2 2 b に流れ込み、非流動性の試薬 1 6 0 を溶解する。
- 10 ベント 1 4 1 の性能が所定のものであれば、各試薬収納用リザーバ 1 1 1 a～1 2 2 a, 1 1 1 b～1 2 2 b 内の空気はベント 1 4 1 を通じて分析用カートリッジ 1 外に排出され、該試薬収納用リザーバ 1 1 1 a～1 2 2 a, 1 1 1 b～1 2 2 b が液体で満たされれば、その試薬収納用リザーバ 1 1 1 a～1 2 2 a, 1 1 1 b～1 2 2 b への送液は停止される。すなわち、各非流動性の試薬 1 6 0 は試薬収納用リザーバの容積分の試薬溶解液で溶解され、所定濃度の試薬溶液となる。
- 15

- 全血検体を血漿分離濾過膜（フィルター）に通しながら検体収納用リザーバ 1 0 7 に装入する。すると、血球は濾過されて（血小板は残存することがある）血漿となり、検体収納用リザーバ 1 0 7 に溜められる。
- 20 検体収納用リザーバ 1 0 7 の血漿検体を計量槽 1 0 9 に送り込むときは、廃液収納用リザーバ 1 0 8 のバルブのみを開とし、他のバルブは全て閉とする。

- そして、検体収納用リザーバ 1 0 7 を前記空気加圧ポンプによって加圧すれば、検体収納用リザーバ 1 0 7 の血漿検体は、所定容積の計量槽
- 25 1 0 9 を通って廃液収納用リザーバ 1 0 8 へ流れる。計量槽 1 0 9 が血漿検体で十分置換された時点で、廃液収納用リザーバ 1 0 8 のバルブを

閉とすれば、血漿検体の送液は停止される。検体収納用リザーバ 1 0 7
の加圧を停止しバルブを閉として、次いで、希釈液収納用リザーバ 1 0
4 を前記空気加圧ポンプによって加圧し、希釈混合槽 1 1 0 のバルブを
開とすれば、計量槽 1 0 9 内の血漿検体は、希釈液収納用リザーバ 1 0
5 4 からの希釈液で希釈されつつ希釈混合槽 1 1 0 へ流れ込む。

なお、リザーバが液体で満たされた後には、バルブを閉とし空気加圧
ポンプによる加圧を停止するが、ベントからの空気の排出がなくなった
ことを検出する等の手段により、自動的にバルブを閉とするようなシス
テムを採用してもよい。そうすれば、リザーバが液体で満たされるとす
10 ぐに、空気加圧ポンプによる加圧が停止されるので、ベントへの負荷が
低減される。

希釈混合槽 1 1 0 は 2 連以上にして、上述の方法で順次移していくこ
とで、混合効率を上げることができるし、あるいは、2 連の希釈混合槽
で液を往復させる（行ったり来たりさせる）ことにより混合効率を上げ
15 ることもできる。希釈倍率は、希釈混合槽 1 1 0 の容量と、計量槽 1 0
9 の容量とで一義的に決定する。

この容量は、分析用カートリッジ 1 の加工組立ロット毎に、分析用カ
ートリッジ 1 を抜き取り検査して検定しておくことが好ましい。かかる
検定情報は分析用カートリッジ 1 に、バーコードや磁気テープで記録さ
20 れ、測定時にその情報を分析装置が自動的に読み取り分析値を計算する、
というシステムが好ましい。

こうして得られた所定の倍率で希釈された血漿検体と、所定濃度の試
薬溶液とを反応させれば、定量反応や定性反応等の分析のための反応が、
容易に分析用カートリッジ 1 内で行うことができる。

25 第 1 図では、例えば、試薬収納用リザーバ 1 1 1 a, 1 1 1 b 中の試
薬溶液と希釈された検体とが順次反応していき、廃液収納用リザーバ 1

1 1 cに流れ込む途中に、検出部 1 2 6（第 1 図の例では熱レンズによる検出）で測定が行われる。試薬収納用リザーバ 1 1 2 a, 1 1 2 b、
廃液収納用リザーバ 1 1 2 c は、別の測定項目の分析用であり、試薬収
納用リザーバ 1 2 2 a, 1 2 2 b、廃液収納用リザーバ 1 2 2 c は、さ
5 らに別の測定項目の分析用である。図には符号を付していないが、他の
定量反応ゾーン 1 2 5 のリザーバも同様である。

分析用カートリッジ 1 内の混合は、後述するような、試薬溶液と希釈
検体とを所定の流量比で連続的に混合して、容積的な秤量をするこ
となく反応に適した混合比率を実現する流量比制御方式を採用するこ
10 ができる。また、計量槽で計り取る方法で各試薬溶液を秤取し、混合して、
定量反応を行わせることもできる。

キャピラリを通じての任意のリザーバ間の液体の送液方法については、
上述のような吸排気ポンプによる方法、本出願人による日本国特許願
平成 1 1 年第 3 5 2 4 4 5 号明細書に記載した重力による送液法（た
15 し、本発明の出願時には公開されていない）、あるいは、後述するよ
うな電気浸透流による方法、さらには、ピストン様の部材で分析用カート
リッジ内の液体を隔壁を介して外部から押す又は引くことによる方法、
マイクロアクチュエーターとダイヤフラムと逆止弁などとの組み合わせ
によるマイクロポンプ等による方法のいずれか、又はそれらの組み合わ
20 せを用いることができる。

マイクロポンプの例は、例えば前述した Proceedings of the μ TAS
'98 Workshop, held in Banff, Canada, 13-16 October 1998. Editor
s: D. Jed Harrison and Albert van den Berg, Kluwer Academic Publis
hers等に記載されている。

25 以上述べてきたのは、外部に開放したリザーバ（ベント）と、空気圧
で加圧されたリザーバ（ベント）との間の差圧による送液の例であるが、

ポンプで減圧状態になったリザーバ（ベント）と、外部に開放されたり
リザーバ（ベント）との間の差圧で送液を行ってもよい。この場合は、液
体を受け入れる側のリザーバ（ベント）が減圧となり、液体を送り出す
側のリザーバ（ベント）が外部開放となる。さらに、ポンプで減圧状態
5 になったリザーバ（ベント）と、空気圧で加圧されたりリザーバ（ベン
ト）との間の差圧で送液を行うことも可能である。また、加圧の程度の
異なるリザーバ間での送液や、減圧の程度の異なるリザーバ間での送液
も可能である。

（分析用カートリッジの詳細な説明）

10 本実施形態の分析用カートリッジ 1 は、前述のように、その表面に液
体が流れる溝が形成された平板状部材 100 と、カバーシート 130 と
から構成されている。そして、該平板状部材 100 の前記溝を内側にし
て、カバーシート 130 と貼り合わせることにより、キャピラリ 150
を形成して分析用カートリッジ 1 とする。

15 このような平板状部材 100 は、シリコン、ガラス等の無機材料や有
機ポリマーで作製することができる。シリコンやガラスの場合は、ガラ
ス、石英もしくは Si 基板に、エッチング保護膜（Cr 等）を真空蒸着
等の方法で数千オングストロームの厚さに製膜し、その上にパターン
レジストをスピナーを用いて塗布する。その後、フォトリソ用マスク
20 を用いて、紫外光にてレジストを露光し、続いて現像（未硬化部分を溶
剤で除去）して所望の形状にパターンニングする。

次に、パターンニングされたレジストをエッチングマスクとして、エッ
チング保護膜をフェリシアン化カリウム水溶液等で溶解除去しパター
ニングする。続いて、パターンニングされたレジスト及びエッチング保護膜
25 をマスクとして、基板を例えば弗酸水溶液にてエッチングして溝を形成
する。その後、レジスト及び保護膜をエッチング除去する。また、上記

基板とは別に、超音波加工等の方法で貫通孔を開けたガラス等の基板を準備する。最後に、溝加工された基板と貫通孔を開けられた基板とを、溝を内側にして合わせ、例えば、真空炉中にて加熱（ガラス基板同士の場合には、600℃程度に数時間加熱）した後、自然冷却することで融着し作ることができる。

平板状部材100を、日本国特許公開公報 平成6年第283830号の回路基板を製造する方法に基づいて製造することも可能である。この方法においてガラス基板を使用する場合は、ガラス基板上にレジストパターンを形成してサンド・ブラスト法でガラス基板を加工する方法が用いられる。飛来する粒子の方向が厚いレジストにより垂直方向にそろうため、通常の薄いレジストに比べてシャープな加工が可能で、高アスペクト比の溝を作ることができる。また、ガラスや樹脂基板上に感光性レジストを塗布し、溝以外の部分を露光した後、未硬化部分を除去して、溝の形状のレジストパターンを基板上に形成する手法も可能である。

有機ポリマーを用いて平板状部材100を作成する場合において、光学的検出を行う場合は、検出に用いられる波長の光に対して透明性を有する樹脂を使用する必要がある。例えば、光熱変換検出法による検出の場合は、ASTM D1003の方法で測定される樹脂の光線透過率が80%以上、好ましくは90%以上のものが望ましい。また、吸光度法、化学発光法、蛍光法による検出の場合も同様に、光線透過率が80%以上、好ましくは90%以上のものが望ましい。

なお、それぞれの方法において使用できる励起用及び検出用のレーザーの波長は、光熱変換検出法では400～800nm、好ましくは600～800nmの波長範囲である。そして、吸光度法による検出の場合は、 H_2O_2 -パーオキシターゼ系を例にとると500～800nmの波長範囲、化学発光法による検出の場合は、400～600nmの波長範囲、

蛍光法による検出の場合は、480～700 nmの波長範囲が一般的である。

5 また、光熱変換検出法を用いる場合は、樹脂の微少吸収によって樹脂内にも熱レンズが形成され、バックグラウンドの原因となるため、樹脂による光の吸収率は、樹脂内の全光路長で、励起光及びプローブ光の5%以下、望ましくは1%以下、さらに望ましくは0.5%以下がより好ましい。

10 また、溝を有する平板状部材100に用いられる有機ポリマーの材質の選択において、成形加工性も重要な要素である。成形加工性の面から良好に使用できるのは、一般の熔融加工可能な熱可塑性樹脂や、UV硬化によって得られた樹脂があげられる。なお、表面に溝を有する平板状部材100を大量に、且つ安価に成形加工できる点で、前者が良好である。

15 その中でも、非結晶性熱可塑性樹脂、非結晶性樹脂が主成分の熱可塑性ポリマーアロイ、あるいは結晶化度が低い一部の結晶性熱可塑性樹脂が良好である。特に良好に使用できるのは、具体的には、ポリスチレン、スチレン-アクリロニトリル共重合体等のスチレン系樹脂、ポリメチルメタクリレート（PMMA）、メチルメタクリレート-スチレン共重合体等のメタクリル樹脂、ポリカーボネート（PC）、ポリスルホン（PS）、
20 ポリエーテルスルホン、ポリエーテルイミド、ポリアリレート、ポリメチルペンテン等である。

また、1,3-シクロヘキサジエン系重合体も好適に用いられる。1,3-シクロヘキサジエン系重合体は、ホモポリマーを使用することも可能であるが、共重合体を使用することもできる。この共重合体としては、
25 1,3-ブタジエン、イソプレン、1,3-ペンタジエン、1,3-ヘキサジエン等の鎖状共役ジエン系モノマー、スチレン、 α -メチルスチ

レン、p-メチルスチレン、1,3-ジメチルスチレン、ビニルナフタレン、ビニルスチレン等のビニル芳香族系モノマー、メタクリル酸メチル、アクリル酸メチル、アクリロニトリル、メチルビニルケトン、 α -シアノアクリル酸メチル等の極性ビニルモノマー若しくはエチレンオキシド、プロピレンオキシド、環状ラクトン、環状ラクタム、環状シロキサン等の極性モノマー、又はエチレン、 α -オレフィン系モノマーとの共重合体があげられる。共重合比は、重量比で1,3-シクロヘキサジエンモノマー/コモノマー=75/25~100/0が好ましい。

光透過性の高いシクロヘキサジエン系ポリマーについては、日本国特許願 平成9年第277045号明細書中に詳細に記述されている。該ポリマーは、200nm以上の波長の吸収はほとんどなく、また、非晶性のC-Hポリマーなので、短波長の光源による検出も可能である。

表面に溝を有する有機ポリマー製の平板状部材は、モノマー、マクロモノマーの型内でのUV硬化や熱硬化、熱可塑性樹脂の溶融加工や塑性加工、表面に溝のない平板状部材からの切削加工やレーザー等によるエッチング加工等の方法により製造できる。良好に使用できる成形加工法は、表面に溝を有する平板状部材を大量に且つ安価に成形加工できることから、熱可塑性樹脂の溶融加工や塑性加工である。さらに良好に使用できるのは、金型を用いた熱可塑性樹脂の射出成形法及び/又は圧縮成形法、エンボス成形法である。

特に、樹脂の金型キャビティへの充填工程中に、金型に接する樹脂表面の固化温度を低下させつつ射出成形する射出成形法（日本国特許公開公報 平成10年第128783号，日本国特許願 平成10年第46665号明細書，日本国特許願 平成10年第50719号明細書）は、成形精度の高い微細な溝を有する有機ポリマー製の平板状部材を生産性良く製造することができるので、特に好ましい成形方法と言える。この

射出成形方法の具体例としては、キャビティー内に炭酸ガスを満たしておき射出成形する方法があげられる。この場合の炭酸ガスの圧力は、10 MPa 以下が好ましい。

5 また、成形直前に高周波誘導加熱で金型表面を加熱して成形する射出成形方法（日本国特許公告公報 昭和62年第58287号、米国特許第4439492号明細書等に記載）や、成形直前に輻射加熱で金型表面を加熱して成形する射出成形方法（成形加工シンポジア'95, 241<1995>、成形加工'96, 69<1996>、合成樹脂, 42巻（1）, 48<1992>等に記載）などのような、金型表面を加熱
10 して成形する射出成形方法も、好ましい成形方法である。

つまり、前記成形方法は、金型温度を低く設定し、高周波誘導加熱やハロゲンランプ等の熱源により、成形直前に金型表面だけを選択的に加熱して、型表面転写性と成形サイクルとの両立をはかれる成形方法であるからである。

15 平板状部材の成形用の金型としては、鉄又は鉄を主成分とする鋼材、アルミニウム、又はアルミニウムを主成分とする合金、亜鉛合金、ベリリウム－銅合金等の、一般に合成樹脂の成形に使用されている金属からなる金型が良好に使用できる。

20 金型作製方法の1つの例をあげる。まず、金属、プラスチック、シリコン又はガラス等の材料から、切削加工やエッチング加工、又は紫外線硬化樹脂のフォトリソグラフィ加工等の方法により、目的とする微細な溝を有する平板状部材の表面形状を有する母型を作成する。そして、この母型からニッケル等の電気化学的鑄造法により金型が作製される。

25 また、前述の日本国特許公開公報 平成6年第283830号のレジストパターンを形成する方法を用いて、金型を作ることも可能である。金属基板にレジストパターンを形成した後、レジストの無い部分を金属

メッキで埋める。そして、レジストを除去して、基板表面に微細なパターンを施した金属板を形成する。この金属板を金型にして、樹脂や焼結ガラスなどの加工を行うことが可能である。

5 また、溝を有する有機ポリマー製の平板状部材から構成される分析用カートリッジは、ポリエチレングリコールのグラフト重合などにより、その溝の内面に蛋白吸着防止処理を施したもののでもよい。また、後述する電気浸透流を送液手段として使用する場合は、安定した電気浸透流を発生させるための表面処理を行ったもののでもよい。

10 本実施形態の分析用カートリッジ 1 は、平板状部材 100 とカバーシート 130 とを、超音波融着、熱融着、ホットメルト接着剤や UV 接着剤等の接着剤による接着、粘着剤による粘着、両面テープによる接着、直接又は薄い弾性シートを介しての圧接等の方法で、前記溝を内側にして貼り合わせて作られる。

15 カバーシート 130 の材料は、平板状部材 100 に用いられる材料の中から選ぶことができ、同じ材料でもよいし、異なる材料であってもよい。その厚さは、光学的検出に悪影響を与えなければ特に限定されるものではないが、0.05～数mm程度が好ましい。

20 また、本実施形態の分析用カートリッジ 1 の構成は、生産性の点から、表面に溝を有する平板状部材 100 と、カバーシート 130 とを、前記溝を内側にして貼り合わせた構成であることが好ましいが、貫通溝を有する平板状部材を 2 枚のカバーシートで挟んで溝を形成させた 3 枚構成としてもよい。

25 このカバーシートには、リザーバ用の貫通孔があいていてもよいし、平板状部材 100 から突起する形で円筒形又は矩形のリザーバ（廃液収納用を含む）が備えられていてもよい。この突起リザーバの大きさは特に限定されるものではないが、高さ 1～数mm、径 1～数mm程度が好

ましい。溝を有する平板状部材やカバーシートが数mm程度の厚みを有する場合、前記貫通孔がリザーバを兼ねることも可能である。

5 本実施形態においては、平板状部材 100 の表面に備えられた溝の断面形状は、四角形、三角形等の多角形の形状、半円形、半楕円形等、特に制限されない。また、平板状部材 100 が、何種類かの異なった形状の溝を組み合わせてなる流路を表面に有していてもよい。溝の上面（開口部分）の幅は、溝の下面（底）の幅と同じであるか、又は、広くてもよい。なお、溝断面形状は四角形が最も好ましい。

10 この溝は、あまり小さすぎると、液体に微粒子が混入した場合や血球などによる目詰まりの原因となる。また、あまり大きすぎると、二つの液体が合流して混合する際の、拡散による混合の効率が低下する。そのため、溝の幅が $1 \sim 500 \mu\text{m}$ 、深さが $0.1 \sim 1000 \mu\text{m}$ 、断面積が $1 \sim 250000 \mu\text{m}^2$ であることが好ましい。より好ましくは、幅が $2 \sim 300 \mu\text{m}$ 、深さが $1 \sim 200 \mu\text{m}$ 、断面積が $2 \sim 60000 \mu\text{m}^2$ である。

15 平板状部材 100 は、その表面に有する溝の寸法精度は特に問わない。しかし、極微量成分の分析や定量分析等を行う上では、寸法精度は優れていることが好ましい。すなわち、溝の寸法精度は、操作の精度及び個々の分析用カートリッジ間の再現性を得るため、設計寸法に対し、幅及び深さが $\pm 5\%$ 以内、断面積が $\pm 7\%$ 以内であることが好ましい。また、高精度の定量分析を行うためには、幅及び深さが $\pm 2\%$ 以内、断面積が $\pm 4\%$ 以内であることがより好ましい。

20 本実施形態の分析用カートリッジ 1 内における定量反応を、流量比を制御することによって各液体を一定比率で混合し、少なくとも一定時間
25 以上連続的に反応する方法で行う場合は（本出願人による日本国特許願
平成 10 年第 181586 号明細書、「混合分析装置及び混合分析方

法」)、分析用カートリッジ 1 は、溝を有する平板状部材 1 0 0 で作成され、検体用及び少なくとも 1 種類の試薬溶液用の各々の流路を有し、且つ、これらの流路が順次あるいは一度に合流した後、検出部を備えた流路に繋がっている流路を有し、さらに、流量を制御するための仕組みを有している。なお、流量とは、溝（キャピラリ）中を一定時間内に移動する液体の体積を意味する。

（ベントについて）

本実施形態に用いるベント 1 4 1 には、分析用カートリッジ 1 内の液体は透過せず、気体、特に空気を透過するものであれば、どのような物を用いても差し支えない。

分析用カートリッジ 1 内の液体が水溶液の場合は、疎水性の素材に孔をあけたものを用いることができる。疎水性の孔をベントとして適用すれば、水溶液はその表面張力のためベントを透過しないので、気体のみが透過することとなり、疎水性以外の素材と比較して、液体が溢れ出す可能性がより低くなる。

このようなベントの好ましい実施態様の一つに、疎水性の有機ポリマーや無機素材からなる平板、シートなどに、直径 $1\ \mu\text{m}$ から数百 μm 程度の小さな孔を少数あけたものがある。一つのリザーバのベントに備える孔の数が一つから数個でも、孔の径の大きさや素材の疎水性等を適切に選択すれば、ベントとしての機能を十分に付与することが可能である。これらの孔は、ドリル等で機械的に設けてもよいし、レーザー等を用いて設けてもよい。

疎水性の有機ポリマーは、臨界表面張力が 20°C で約 $4 \times 10^{-2}\text{N/m}$ 以下であることが好ましく、例としては、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、シリコーン、シロキサン類、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、ポリカーボネート、ポリスル

ホン、ポリエーテルスルホン、ポリアリレート、ポリメチルペンテン、
1, 3-シクロヘキサジエン系重合体などがあげられる。

逆に、分析用カートリッジ 1 内の液体が疎水性の有機溶媒の場合は、
親水性の多孔性膜が好適に用いられる。なお、親水性の高い素材からな
5 る平板、シート、膜などに、水溶液の場合と同様の小さな孔をあけたも
のもベントとして用いることが可能である。

医療診断における分析では、分析用カートリッジ 1 内の液体は基本的
には水を主成分とする場合が多いので、ベントには疎水性の材質が用い
られる。

10 ベントとしては、上記のような小径の孔を少数備えたものの他に、多
孔性膜を用いることができる。分析用カートリッジの製造においては、
成形したチップへ疎水性多孔質膜を貼り合わせるだけでベントを形成で
きるから、生産性が優れている。また、この疎水性多孔質膜を押して圧
力を加えることにより、リザーバ内の液体をキャピラリに押し出すこと
15 もできるので好ましい。

疎水性の膜材料としては、上述の疎水性の有機ポリマーが好適に使用
される。ただし、G O T / G P T やコレステロール量などの生化学分析
においては、一般には血漿蛋白の吸着防止などのために、試薬に界面活
性剤を添加することが多いので、その場合は、より疎水性の強い膜を使
20 用する必要がある。

通常は、セルロースアセテート膜でも使用できる場合もあるが、界面
活性剤が添加された試薬の場合には、P T F E、シリコーン、ポリエチ
レン等の疎水性の強い膜の方が、液体のベントからの漏出を防ぐ能力
(耐水圧) が高く、好ましい。非流動性の試薬をベントに乾燥固着する
25 工程を考慮すると、界面活性剤入りの試薬に対して形状がより安定な P
T F E 膜等が、疎水性が高くより好ましい。

高い圧力で液体を送液できることから、ベントの耐水圧は大きいほど好ましいが、 100 g/cm^2 以上が好ましく、より好ましくは 1000 g/cm^2 以上、さらに好ましくは 3000 g/cm^2 以上である。

5 この疎水性多孔質膜を試薬収納用リザーバなどにベントとして用いた場合は、試薬溶解液を試薬収納用リザーバへ送液する際に液圧が高すぎると、疎水性多孔質膜が膨張して試薬溶解液が多量に導入されてしまい、試薬溶液の濃度が薄くなってしまう恐れがある。よって、ポリプロピレン等の不織布などで疎水性多孔質膜の表面（試薬収納用リザーバとは反対側の面）を補強した疎水性多孔質膜を用いることは、好ましい実施態
10 様の一つである。

孔を有するシートや疎水性多孔質膜を、貫通孔を備えたチップに貼り合わせてベントを形成する方法としては、熱硬化型又はUV硬化型の接着剤や両面テープなどを用いて接着する方法があげられる。

15 孔を有するシートや疎水性多孔質膜のうちのベントの機能を有する部分、すなわち、貫通孔を覆う部分に、接着剤や両面テープがあっては問題がある。したがって、接着剤を塗布する場合は、貫通孔を覆う部分にマスクをすとか、両面テープの場合は、貫通孔を覆う部分に対応する部分をあらかじめ打ち抜いて穴開けしておくなどの前処理が必要である。両面テープの場合は、貫通孔を覆う部分を打ち抜く刃を備えた金型を作
20 成しておき、両面テープに穴を開けながら、孔を有するシート又は疎水性多孔質膜を、貫通孔を備えたチップに連続的に貼り合わせていく方法が、生産効率の点では好ましい。

疎水性多孔質膜において気体が透過する方向は、通常は、疎水性多孔質膜の膜平面に対して垂直方向、すなわち、膜厚方向である。しかし、
25 疎水性多孔質膜の膜平面に対して平行方向（以降は、ラテラル方向と記す）に気体が透過することも可能である。つまり、疎水性多孔質膜のリ

ザーバとは反対側の面を、PETフィルムなどの気体非透過性の素材で覆い、膜厚方向に気体の透過が生じないようにして、リザーバから膜の端部まで、ラテラル方向に気体を透過させることも可能である。しかし、一般的には、膜厚方向に気体の透過を生じさせる方が、ベントの構造が単純となり好ましい。

しかも、膜のラテラル方向に気体を透過させることは、分析用カートリッジ内の送液制御にとって好ましくない場合がある。各リザーバに独立して疎水性多孔質膜を設けた場合、すなわち、1つのリザーバの開口部のみを覆う疎水性多孔質膜を設けた場合は問題はない。しかし、一枚の疎水性多孔質膜で複数のリザーバの開口部を覆った場合には、問題が生じる場合がある。

つまり、複数のリザーバの液体の出入りを同じように（同一パターンで）制御する場合は問題ないが、各リザーバの液体の出入りを独立して制御したい場合は、ラテラル方向に気体が透過すると、そのことにより隣接するリザーバのベントに気体が漏れて、正確な制御に対して障害となってしまう恐れがある。そこで、一枚の疎水性多孔質膜を複数のリザーバのベントとして使用した場合に、複数のリザーバの液体の出入りを独立して制御するためには、疎水性多孔質膜のラテラル方向に気体が透過することを防ぐ必要がある。

そのためには、各リザーバの開口部を別々の疎水性多孔質膜で覆うことが好ましいが、複数のリザーバの開口部を1枚の（共通の）疎水性多孔質膜で覆う場合には（なお、分析用カートリッジの生産性の点からは1枚の疎水性多孔質膜で覆う方が好ましい）、疎水性多孔質膜の各リザーバ間に位置する部分を、気体が透過しないような状態にする必要がある。

そうすれば、ラテラル方向に気体が透過して、隣接するリザーバの液

体の出入りの制御に悪影響を与えるということがない。疎水性多孔質膜を気体が透過しないような状態にするためには、疎水性多孔質膜の有する孔を潰して、孔のない状態、すなわち、多孔質性を有していない状態とする必要がある。

- 5 その方法としては、具体的には、各リザーバ間に位置する部分に適当な接着剤や溶剤を含浸させる方法、該部分を加熱溶融させる方法、該部分を加圧する方法等が考えられる。しかし、加熱溶融させる方法では、疎水性多孔質膜に皺が生じて、チップへの貼り合わせが難しくなるという問題が生じる場合がある。上記の方法の中では、加圧することにより
- 10 疎水性多孔質膜の有する孔を潰して孔のない状態とする方法が最も好ましい。好ましい加圧条件は、温度は常温で、加圧圧力は、疎水性多孔質膜の膜厚と平均孔径とに依存する。

- なお、複数のリザーバからなり液体の出入りの制御が同時に行われるリザーバ群の場合も、リザーバ群ごとに独立した疎水性多孔質膜を設けるか、リザーバ群の複数を共通の疎水性多孔質膜で覆って各リザーバの
- 15 ベントを構成した場合には、前記疎水性多孔質膜は各リザーバ群間に位置する部分が多孔質性を有していない状態となっている必要がある。そうすれば、各リザーバ群の液体の出入りを独立して制御することができる。

- 20 疎水性多孔質膜の有する孔の平均孔径は約 $10\ \mu\text{m}$ から $0.01\ \mu\text{m}$ のものが使用できる。ただし、孔径が小さいほど耐水圧が高くなり、単位時間あたりの透過空気量が少なくなること（つまり、気体の透過に、より強い圧力と時間とを要する）、及び入手の容易さなどを考慮すると、平均孔径は $0.05\sim 5\ \mu\text{m}$ が好ましい。疎水性多孔質膜の膜厚方向に
- 25 気体を透過させる場合は、疎水性つまり液体遮断性と気体透過速度とから、平均孔径は $0.1\sim 0.3\ \mu\text{m}$ が好ましい。ラテラル方向に気体を

透過させる場合は、その距離にもよるが、 $0.5 \sim 5 \mu\text{m}$ 程度の平均孔径が好ましい。

また、疎水性多孔質膜の膜厚は、 $20 \sim 300 \mu\text{m}$ 程度がよく用いられるが、強度と気体透過速度とから、 $50 \sim 100 \mu\text{m}$ 程度のものが好ましい。

(非流動性の試薬の封入及び溶解について)

本発明の特徴の一つは、上記のような疎水性のベントを備えたりザーバ内に非流動性の試薬を封入し、検体の分析時に、分析用カートリッジ内で前記試薬を溶解して微量の試薬溶液を即時に調整するというものである。このことについて以下に詳述する。

本発明の分析用カートリッジにおいては、封入される試薬の少なくとも一部は非流動性である。分析用カートリッジの流通過程（運搬時や保管時）又は取り扱い時に、リザーバに連通するキャピラリに前記試薬が流出しなければ、前記試薬は、粉体、結晶、凍結乾燥品などの固体でもよいし、ゴム状、水飴状でもよい。

この非流動性の試薬を上記疎水性のベントを備えた試薬リザーバに封入した状態で分析用カートリッジを流通させ、分析直前に、分析用カートリッジに封入又は付属した試薬溶解液をキャピラリを通じて前記試薬リザーバに送液して、試薬を溶解して、分析に供する。

このような構成とすれば、数 μl 程度以下の微量の試薬溶液を、試薬の無駄なく分析用カートリッジ内に準備することが可能となる。

また、試薬を封入した分析用カートリッジを製品とすることができるので、所望の試薬が封入された分析用カートリッジを購入すれば、分析作業者が試薬を分析用カートリッジに封入する作業を全く行うことなく、所望の分析を行うことができる。

分析用カートリッジに非流動性の試薬を封入する方法としては、固体

状の試薬、例えば粉体状、結晶状の試薬や凍結乾燥した試薬の固まりを、リザーバに必要量収納する方法や、溶液状態の試薬を試薬リザーバに分注した後、乾燥して非流動性を付与する方法があげられる。

5 溶液状態の試薬を分注する場合には、第7図に示したように、貫通孔を有する平板状部材100の溝を有していない板面に、四フッ化エチレン樹脂製のベント用の膜140を両面接着シート171により貼り合わせ、それにより形成されるリザーバに分注装置180により試薬溶液を装入する。そして、その試薬溶液を乾燥して非流動性とした後、前記板面とは反対側の板面に、細孔を有していないアクリル樹脂製のカバーシート130を両面接着シート172により貼り合わせて、本発明の分析用カートリッジ1を得ることができる。

10 15 なお、分析用カートリッジ1には、標準液や検体希釈液等の入ったポーションパック181と、全血検体から血球を分離するフィルター182が装着してある。また、ベント用の膜140は、前記リザーバの開口部を囲う部分を加圧することにより、ラテラル方向に気体が透過しないようになっている。さらに、両面接着シート171は、前記リザーバの開口部を覆う部分に対応する部分をあらかじめ打ち抜いて穴開けしてある。

20 昨今のDNAチップの進歩により、1nℓ程度の極微量からマイクロリットルオーダーの容量までを、CV値で数%以下で秤量する技術が完成しているので、そのようなドットブロッター（例えば、BioDot社 Pixsys 3000 等）を試薬溶液を分注する際の分注装置として用いれば、精度良く試薬を秤量して分析用カートリッジ1に封入することができる。

25 また、前述した順番とは逆の順番でベント用の膜140とカバーシート130とを貼り合わせても、分析用カートリッジ1を作成することが可能である。すなわち、貫通孔を有する平板状部材100の溝を有して

いる板面に、カバーシート 130 を両面接着シート 172 により貼り合わせ、それにより形成されるリザーバに試薬溶液を装入する。そして、その試薬溶液を乾燥して非流動性とした後、前記板面とは反対側の板面に、四フッ化エチレン樹脂製のベント用の膜 140 を両面接着シート 171 により貼り合わせて、本発明の分析用カートリッジ 1 を得ることができる。なお、この場合には、粘性の高い（流動性の低い）試薬溶液を用いて、該試薬溶液がキャピラリへ流入しにくいようにすることが好ましい。

これらのことを第 1 図及び第 2 図を用いて説明する。溶液状の試薬をドットブロッターのような装置を用いて、リザーバ内又はリザーバを覆うベント 141 に点状に付着させる。そして、溶液状の試薬を乾燥させた後に、カバーシート 130 を貼り合わせて、分析用カートリッジ 1 内に非流動性の試薬 160 を封入する。あるいは、溝を備えた平板状部材 100 に貼り合わせる前に、ベント用の膜 140 のリザーバと相対する位置に、溶液状の試薬を点状に付着させ乾燥した後、平板状部材 100 にベント用の膜 140 及びカバーシート 130 を貼り合わせる方法でもよい。

ただし、この場合は、試薬溶液を付着させる際の位置合わせ精度が必要であることは言うまでもないが、さらに、点状に付着させた試薬の乾燥後の径を制御する必要がある。すなわち、付着させた試薬の乾燥後の径をリザーバの径より小さくする必要があることは勿論であるが、さらに、試薬の溶解のための試薬溶解液を注入した際に空気抜きが行われ易いことが必要である。そのためには、付着させた試薬の乾燥後の径は、リザーバの径よりもやや小さめ、好ましくはリザーバの径の 90% 以下の径であることが好ましい。

リザーバに分注された試薬溶液は、微量ゆえ、低湿度に保った環境で

は常温常圧でも自然乾燥が可能である。生産効率からは、真空などの減圧下で短時間で乾燥することが望ましい。その場合は、突沸などが起きないように減圧プログラムで乾燥を行うことが好ましい。凍結乾燥も可能ではあるが、平板状部材が変形、変質する恐れがある。なお、分析用カートリッジ 1 を傾けた場合でも流動しない程度であれば、試薬は、生乾きの状態でもよいし、含水ポリマーや多糖の添加によりペースト状であってもよい。

また、試薬溶液を別途凍結乾燥し、疎水性のベントを備えたりザーバに収納してから、カバーシートを貼って蓋をしてもよい。各リザーバへ封入する量又はそれより少量の試薬溶液を、適当なシート等に点状に付着させ凍結乾燥すると、リザーバへの収納が容易である。また、試薬溶液を適当な径のノズルから液体窒素に滴下するなどして、微小の試薬粒を製造することも可能である。さらに、分析用カートリッジの外部で非流動性の試薬を錠剤にし、リザーバ内に封入してもよい。ただし、生産性からは、溶液状の試薬を用いた前記の方法が好ましい。

一方、分析用カートリッジ内に封入された非流動性の試薬が、分析直前に試薬溶解液で溶解される際の溶解時間を短縮するため、測定項目によっては、非流動性の試薬に溶解補助剤を添加することも可能である。溶解補助剤としては、適当な分子量分布を持つポリエチレングリコール（PEG）などのポリエーテルや、グルコースなどの単糖、シュクロースなどの二糖、デキストラン、プルランなどの多糖類、オリゴ糖、あるいはこれらの混合物などが用いられる。

これらの溶解補助剤の中でも多価アルコール、特に、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロールから選ばれる少なくとも一種の溶解補助剤が好ましい。後述する実験例 2 に示したように、溶解補助剤として従来よく使われていた PEG の添加が有効ではない場合でも、

多価アルコールが有効であった。そして、多価アルコールの中でもグリセロールが好ましく、ポリエチレングリコールの添加では効果が小さかった試薬に対しても、溶解補助効果が顕著であった。

(検体について)

- 5 環境分析においては、河川，海水，工場排水などを検体として用いることができる。また、医療診断検査においては、血液等を検体として用いることができる。血液は、血漿，血清，全血等、どのような形態でも検体として用いることが可能である。検体が血漿又は血清の場合は、血球を分離する際のロスがないため、実際に分析に必要な検体量は、1 μ l
- 10 μ l以下の極わずかな量で十分である。

- 一般に、生化学検査を行う際には、全血から血球を除いて血漿とする必要がある。したがって、分析用カートリッジ1に全血を直接装入する場合には、数十 μ l程度の検体量が好ましい。全血から血漿を得る方法としては、分析用カートリッジ1を遠心分離機にかけて、分析用カートリッジ1内で遠心分離を行う方法もあるが、より簡便には、血漿分離濾過膜に全血を通すことにより血漿を分離する方法が好ましい。血漿分離濾過膜としては、セルロース製のもの、テフロン製のもの、グラスフィルター等があげられる。このなかでは、グラスフィルター（例えば、Whatman 社製GF-D等）が血漿回収率の点から好ましい。
- 15

- 20 一方、分析用カートリッジ1内で白血球数，赤血球数，血小板数等の計測を行う場合は、全血検体をそのまま希釈や溶血をさせて用いるので、上述のような血漿分離膜は必要ではなく、分析に必要な全血量も1 μ l程度の極微量でよい。

(試薬溶解液及び検体希釈液について)

- 25 試薬溶解液や検体希釈液などは、分析において数十 μ l程度以上必要な液体試薬であるので、前述したポーションパックの様な袋状のものに

封入して、分析用カートリッジ 1 内に装着することができる。袋の材質は、中の液体によって変質せず、且つ容易に開封して分析用カートリッジ 1 のキャピラリーリザーバ内へ内容物を漏出できるものであれば、特に限定されない。試薬の安定性から、有機ポリマーからなる袋、アルミ蒸着した有機ポリマーからなる袋、多層構造を有する袋等が好ましい。

前記袋の開封方法は、第 3 図に示したような突起物により袋を破る方法でもよいし、蓋に相当する部分を押す又は引くことで袋本体から外すことにより開封する方法でもよい。なお、前記袋を開封するための機構は、分析装置側に備えられていてもよいし、使用直前に分析作業者が開封操作を行ってもよい。

（遠心力を利用して送液を行う場合のベントについて）

これまで述べたものは、分析用カートリッジ 1 の片面にベントを設ける様式であるが、遠心力を利用して送液を行う場合（遠心送液）には、円盤状のカートリッジの上下面の一方又は両方にベントを設けてもよい。この場合、ベントが光学的な検出の障害となることがあるので、円盤状のカートリッジの外周面、つまり、遠心力の方向にベントを設けてもよい。円盤状のカートリッジの外周に沿ってリザーバを設けると、1 試薬反応しかできなくなるので、円盤状カートリッジの内側に、複数の試薬収納用リザーバを配し、各リザーバの出口を、ワックスバルブ（ワックスを融解させて開とするバルブ）や、遠心力と表面張力との釣り合いを破って開にするバルブなどで開いて、反応流路に試薬溶液を流出させる方式を採用することも可能である。

（送液制御装置について）

送液制御装置は、ベント 1 4 1 を通じた気体の出入りを許容又は規制できる構成であれば、特に限定されるものではない。

例えば、ベント 1 4 1 を通じた気体の出入りの許容又は規制を制御す

るバルブと、前記バルブに連結され、気体を供給又は吸引可能なポンプと、前記バルブをベント 1 4 1 を挟んでリザーバとは逆側の位置に連結するカップラーと、前記バルブと前記ポンプ及び前記カップラーとを互いに連通するチューブと、から構成される送液制御装置が、代表的な例としてあげられる。

カップラーは、気密性が保たれるように分析用カートリッジ 1 と密着する必要がある。そのため、カップラーの分析用カートリッジ 1 との接触面に、一般に O リングに用いられるような素材でできたパッキングを備えるか、カップラー自身が、かかる密着性のよい気密性の高い素材で構成されていることが必要である。また、O リングのような素材でできたパッキングを、分析用カートリッジ 1 側に装着してもよい。

このような素材としては、一般に合成ゴム素材があげられる。例えば、エチレンプロピレンゴム、シリコーンゴム、ニトリルゴム、クロロプレネンゴム、イソpreneンゴム、ブタジエンゴム、スチレンブタジエンゴム、ブチルゴム、エチレンプロピレンゴム、ウレタンゴムなどである。

また、カップラーの分析用カートリッジ 1 と接触する部分を、鋭利なナイフエッジ状に形成して、該ナイフエッジ状の部分を分析用カートリッジ 1 に突き刺すようにして取り付けてもよい。そうすれば、十分な気密性を確保することが可能である。なお、上記とは逆に、分析用カートリッジ 1 のカップラーと接触する部分を、鋭利なナイフエッジ状に形成して、該ナイフエッジ状の部分をカップラーに突き刺すようにして取り付けてもよい。

カップラーの分析用カートリッジ 1 と接触する部分を、鋭利なナイフエッジ状に形成して、分析用カートリッジ 1 に突き刺すようにして取り付けた例を、第 8 図に示す。

ナイフエッジ状の部分 2 0 1 は、円形又は矩形のカップラー 2 0 0 の

外周部に沿って設けられている。そして、前述のポーションパックを押すために用いたものと同様のピストン 303 により、カップラー 200 を分析用カートリッジ 1 に押圧し、ナイフエッジ状の部分 201 を分析用カートリッジ 1 に突き刺して取り付けられている。このように取り付けられ
5 ければ、カップラー 200 は十分な気密性を保持しながら分析用カートリッジ 1 に取り付けられる。

なお、複数のリザーバを 1 枚の疎水性多孔質膜で覆ってベントを形成した場合には、前記ナイフエッジ状の部分を押圧されたことにより、疎水性多孔質膜の孔が潰れて、各リザーバ間に位置する部分が多孔性を有
10 していない状態となる。その結果、疎水性多孔質膜のラテラル方向の気体の透過を防止することができる。

また、使用されるポンプは、必要な圧力を発生することができるものならば特に限定されるものではない。一般には、加圧タイプのものがよく用いられるが、前述したように減圧タイプのポンプも用いることが
15 できる。

なお、定量性が必要な場合には、マイクロシリンジポンプ、微小流量ペリスタポンプ、マイクロアクチュエーターによるリニアポンプなどが用いられる。

また、バイメタルやピエゾアクチュエータなども駆動力発生源として
20 用いられるし、重力や、遠心力を送液駆動力とすることも可能である。

(電氣的送液方法について)

上述のような気体の圧力差による液体の送液の一部を、キャピラリ中の液体に電界を印加する、電気泳動、電気浸透流等を利用した電氣的な送液により行うこともできる(「キャピラリ電気泳動」講談社 等に詳
25 しく記載されている)。電気浸透流は、キャピラリ内面表面のイオンの移動によってキャピラリ内の液体と一緒に移動するものであり、キャピ

ラリがガラスやシリコンで形成される場合は、ガラス表面のケイ酸のプロトンなどが移動力となる。

また、P M M A やポリカーボネート樹脂（P C）などの有機ポリマー等からなる平板状部材 1 0 0 で、キャピラリ内面に特別なイオン種が存在しない場合でも、キャピラリ内を流す液体の組成によっては、その液体中の電解質をキャピラリ内面に吸着させ、その電荷により電気浸透流を生じさせることができる。安定した電気浸透流を発生させるため、キャピラリ内面の表面に、スルホン酸基やカルボン酸基を有する有機ポリマーをグラフト重合などで付加してもよい。P M M A などのカルボン酸エステルを有するものであれば、水酸化ナトリウム水溶液などで、溝表面を部分的に加水分解してカルボキシル基を露出させて、電気浸透流を安定化させることが好ましい。

電気浸透流では、電圧の制御により、細かく即応的に、また、設定したプログラムに従って正確に流量を制御できて、分析用カートリッジ 1 内での反応や分離を精度良く制御可能であるので、電気浸透流の採用は好ましい実施態様の一つである。

電気浸透流を発生させる電源としては、高電圧電源装置（例えばMode 1 HCZE-30PN0,25、松定プレシジョン、3 0 k V まで印加可能）を用いるが、これはインターフェイスボード（例えば、DAQCard-1200、CB-50 コネクターブロック、ナショナルインスツルメント社製）を介して、外部のコンピュータから出力制御できる。電圧の印加タイミング等のプログラムは、例えばNI-DAQドライブソフトウェア（LabVIEW）などで作製できる。

送液のための電気泳動や電気浸透流を形成するため、平板状部材 1 0 0 の溝部分やカバーシート 1 3 0 に接するように、あるいは、溝の端部又は途中に設けられたリザーバ（試薬、検体、緩衝液、廃液などを入れ

る)に接するように、金属針の電極、導電性インクで印刷した電極、又は金属製ハトメを挿入した電極を設ける必要がある。

5 金属針を挿入する場合は、径が0.1～1mmφで、平板状部材100の溝の近傍まで達する長さの白金製、銅製等の針を、適当な支持体等を使用して導入導出孔内に固定する。

導電性インクで印刷した電極の場合は、金、銅、ニッケル、カーボンブラック、グラファイト等の微粒子を含有したインクを、前記孔の内壁の全面又は一部に、平板状部材100の溝の近くに達する深さまで、印刷あるいは蒸着する。また、真空蒸着やスパッタ製膜の場合も同様に、
10 金や白金を、前記孔の内壁の全面又は一部に、平板状部材100の溝の近くに達する深さまで、印刷あるいは蒸着する。この際、前記孔をテーパ状にしておけば、平板状部材100を傾けることなく内壁に電極を形成することができる。

金属製ハトメ（つば付き円筒）の場合は、貫通孔の内壁に密着するような外径で、平板状部材100の溝の近くまで達する長さのものをを用いる。材質は特に限定されるものではないが、電極上での反応を避けるためには、白金メッキした真鍮、銅、ニッケル等が好ましい。前記ハトメの「つば」の部分には、前記ハトメと平板状部材100上の配線との通電性を良好にする効果がある。

20 また、上記電極以外に、分析用カートリッジ1を装着する分析装置内の電源端子と連結するための電極及びそれらの電極間のリード線も、導電性インク、真空蒸着、スパッタ製膜により形成できる。また、銅板等の薄板を貼り付けておいて、エッチングで配線パターンを形成したり、パターン形成した銅箔等を平板状部材100上に転写あるいは貼り付け
25 しても形成できる。いずれの場合でも、高電圧を印加した際の発熱が、電気泳動に影響を及ぼさない程度に抑えられるように、材質と大きさを

選択することが必要である。

(流量について)

検体や試薬の混合や希釈を主な目的とした流路部分の形状には、1本の流路に他の流路を合流させた形状や、1本の流路に複数本の流路を一カ所で合流させた形状が採用される。1本の流路に他の流路又は複数の流路を合流させ一本の流路とすることにより、混合操作や希釈操作を行うことが可能である。

また、この時、各々の流量を変えることにより、異なった比率での混合や希釈も可能である。混合や希釈の比率は、ポンプでの送液の場合には、合流する各流路の流量を機械的に変えることが可能であるし、また、電気浸透流での送液の場合には、合流する各流路の断面サイズや長さを変えたり、各流路への電圧のかけ方を変えたり、各流路キャピラリ内表面の荷電状態を表面処理等により変えることにより、合流する各流路の流量を変えることが可能である。空気圧での送液の場合は、各リザーバにかかる圧力差、液の粘性なども考慮した上で、流路の断面積や長さによる圧損を求めて、流路を設計することが好ましい。

生化学検査項目のように、検体と試薬とを反応後に分離の必要なく検出ができる場合は、分離のために一定量秤取することなく、混合から反応、検出まで一貫した流路で連続的に処理することが可能である。一般に、例えば吸収波長の関係で検出すべき成分が他の夾雑物の妨害なく検出できる場合や、試料中の水酸基を酸化して生成したカルボニル基を分光光度計で検出するなどのように検出する物質が変化する場合は、分離操作を行うことなく、所定の流量比での混合、反応から検出まで一貫した流路で処理することができる。

このような、流量比により混合比率を規定し反応させる方法においては、混合や反応を長時間連続的に行う必要はない。例えば、混合に10

秒かかるとすれば、最低 10 秒間（通常はやや多めに 20 秒程度）検体と試薬との合流を行い、この検体と試薬との混合物を反応に十分な時間だけ溝中を移動させ、その後に別の試薬との合流を同じく最低 10 秒間行えばよい。そして、反応に必要な時間だけ溝中を移動させた後に検出を行う。

（検出方法について）

検体中のトータルコレステロール、トリグリセライド、ビリルビンなどの量を直接定量する場合は、検出反応が終了した後の反応生成物を測定すればよい。いわゆるエンドポイントのみ測定すればいいので、検出は最低 1 回でよい。

一方、血中の GOT, GPT, γ GTP 等のように検体中の酵素活性を測定する場合は、検出は 1 回でもよいが、より正確を期するため、経時的に複数回の測定（検出）を行うことが好ましい（rate assay）。

この場合は、最終反応液が流れる流路における複数点、すなわち、最後に混合された試薬との合流点からの距離（すなわち反応時間）が異なる複数の位置で、検出を行えばよい。そのためには、検出装置内に複数の検出システムを備えて、その複数の検出システムを最終反応液の流路上に配置する必要がある。または、検出システムが一つの場合には、検出（光学）装置又は分析用カートリッジ 1 を移動させる必要がある。

本実施形態の分析用カートリッジ 1 においては、検体は、分離や他の試薬との反応が行われた後、分離や反応が行われた流路の下流側において、種々の方法で検出対象物質が検出される。

検出方法としては、光熱変換検出法（例えば、ぶんせき No. 4 280-284 (1997)）、蛍光法、吸光度法、化学発光法などの光学的検出方法、検出用電極を用いた電気化学的検出方法、電気抵抗値変化による血球数測定方法、散乱による血球数測定方法、カウンティングイムノアッセイによ

る免疫的検出方法等が用いられる。

5 化学発光法、蛍光法は、検出対象物質が酸化剤などの触媒の存在により励起状態の化合物となり、この状態から基底状態に変化するときのエネルギー（蛍光法の場合は、励起化合物が共存するエネルギー受容体にエネルギーをトランスファーして、このエネルギー受容体が励起状態から基底状態へ変化するときのエネルギー）が光として放出されるのを検出するものである。一方、吸光度法は、検出対象物質を含む溶液に光を入射して透過光強度を測定し、その入射光強度に対する透過光強度の比を求めるものである。感度的には一般に、吸光度法、蛍光法、化学発光
10 法の順に高感度と言われる。

主な化学発光反応としては、ルミノール、ルシゲニン等による方法が古くから知られている。化学発光反応は、迅速で高感度であり、また、検出には光源を必要としないので、検出装置が比較的安価である等の利点を有する。しかし、発光の減衰が急速である、試薬が不安定である、
15 バックグラウンドが高い等の欠点も有している。蛍光法も同様に反応系が古くから知られている利点はあるが、検出装置に励起光光源、励起光と蛍光とを分離する光学フィルター等が必要となる。

これら発光現象を利用する方法では、放射される光が四方に発散するため受光効率が良くなく、また、蛍光法の場合には蛍光を発する収率が低いなど、微量試料の検出における欠点を有している。吸光度法は、原理的に検出するのが入射光と透過光との比であるため、高精度の検出結果を得るためには光路長を長くとる必要がある。
20

しかし、溝の幅及び深さが1～1000 μm 程度のキャピラリでは、分析用カートリッジ1の板面の表裏方向（角度は必ずしも分析用カートリッジ1の板面に垂直である必要はない）の、つまり、液体の流れと垂直又は斜め方向の光路長は、溝の深さ程度しか取れない。十分高濃度の
25

試料であれば、溝の深さ程度の光路長（分析用カートリッジ 1 の板面に垂直方向の光路など）でも検出可能であるが、低濃度の場合は困難である。低濃度の場合でも、液体の流れ方向に光路を取る（分析用カートリッジ 1 の板面内での光路）ことにより、1 ～ 10 mm の光路長を確保できるので検出可能であるが、検出セルの構造が複雑となる欠点を有する。

電気化学的方法としては、グルコース電極などの物質特異的な酸化還元電位を利用した電極が用いられる。

励起光で液体中の試料を励起して、いわゆる熱レンズを形成させ、検出光でその熱レンズの変化を測定する熱レンズ検出法（光熱変換検出法の一つ）も、本発明の検出手段として用いられる（例えば、日本国特許公開公報 昭和 60 年第 174933 号、A. C. Boccara et al., Appl. Phys. Lett. 36, 130, 1980、J. Liquid Chromatography 12, 2575-2585(1989)、日本国特許公開公報 平成 10 年第 142177 号（分子バイオホトニクス）、日本国特許公開公報 平成 4 年第 369467 号（横河電機株式会社）、ぶんせき No. 4, 280-284, 1997、M. Harada, et al., Anal. Chem. Vol. 65, 2938-2940, 1993、川西, 他 日本分析化学会第 44 年会講演要旨集, p119, 1995 など）。

ここで、光熱変換現象に基づき形成される熱レンズを用いた検出法の原理を説明する。溶液に溶解している被測定物質が吸収する波長の光（励起光）を被測定溶液に照射する。すると、被測定物質は励起光により励起され、熱を発生する（光熱変換効果）。ここで、溶液中に存在する被測定物質以外の夾雑物が、この励起光を吸収しないように、励起光の波長を選択することが重要である。

発生した熱は、励起光が照射された部分の近傍の溶媒に伝わり、局所

的な密度変化、ひいては屈折率変化を引き起こす。このため、励起光を吸収する物質の存在下では、励起光を照射した部分はあたかも凹レンズが形成されたようになる。

5 この凹レンズが形成された部分に、励起光の波長とは異なるプローブ光を照射する。プローブ光は熱レンズにより屈折するため、プローブ光を捕捉する受光素子が捉えるプローブ光の光量は、熱レンズが形成されると低下する。光熱変換効果の度合いは被測定物質の濃度に応じて変化するので、前記光量の低下度合いを測定することにより被測定物質の定量を行うことができる。実際には、S/N比の改善のため、励起光を
10 ョッピングし、その周波数に同期しているプローブ光の光量変化のみをロックインアンプで検出することが一般的に行われている。

溝の幅及び深さが1～1000μm程度のキャピラリーでは、分析用カートリッジ1の板面の表裏方向（角度は必ずしも分析用カートリッジ1の板面に垂直である必要はない）の、つまり、液体の流れと垂直又は斜
15 め方向の光路長は、溝の深さ程度までしか取れないが、光熱変換検出法を用いれば、この程度の光路長で十分高感度で被測定物質の検出が可能である。

光熱変換検出法を採用すれば、光路長を長く取るための複雑な流路構造を必要とせず、したがって分析用カートリッジ1を安価に製造することができ、好ましい。また、半導体レーザーとフォトダイオードとの組
20 み合わせ等の、安価で簡単な光学系の検出装置で検出することが可能であり、好ましい。

光熱変換検出法を用いた検出装置としては、検出対象物質が吸収する波長を有し、熱レンズを形成させるのに十分な出力を備えた励起光源が必要である。励起光源はキセノンランプなどから、必要とする波長の光
25 をプリズムを用いて取り出してもよいし、検出対象物質を励起すること

が可能な波長を有するレーザーを用いてもよい。

レーザーとしてはH e - N eレーザー, A rレーザー, 炭酸ガスレーザー, ヤグレーザーなども用いられるが、半導体レーザーを用いると検出装置を小型化でき、P O C分析等の用途に適する。励起光, プローブ光ともにキャピラリ流路付近に焦点を結ぶようにするために、集光レンズが必要である。

熱レンズによるプローブ光の変化は、フォトダイオード, C C Dカメラ, 光電子倍增管などで捉えられる。なお、フォトダイオードが検出装置の小型化には適している。

一方、励起光はチョッパー等で1 ~ 1 0 ミリ秒程度のパルス光にされ、そのチョッパーと同調するロックインアンプなどで、プローブ光の変化のみを取り出す。ロックインアンプは、単機能の半導体素子などで簡略化が可能である。また励起光のパルス化は、半導体レーザーを電氣的に変調させてもよい。

また、プローブ光の検出の際、一般にはロックインアンプを用いるが、日本国特許公開公報 平成9年第229883号に開示される暗視野型光熱変換分光分析装置の方法を用いて、遮蔽板でポンプ光及びプローブ光の光軸付近の光束を遮蔽し、熱レンズによって発散されたプローブ光のみを検出する手段をとってもよい。あるいは、励起光のパルスに合わせて機能を絞ったL S Iなどに置き換えてもよい。

検出対象物質は、励起光を吸収するものであれば何でもよいが、検体中の他の物質、特に励起光を吸収するものや、プローブ光を吸収する物質又はプローブ光の波長に蛍光などを持つ物質とは、光熱変換検出を行うまでに分離しておくことが必要である。励起光を吸収する度合いは、励起光を吸収する物質のモル吸光係数が1 0 0 0 から1 0 0 , 0 0 0 程度あることが、感度の点で望ましい。

励起光を吸収しない、あるいは、わずかしき吸収しない検出対象物質は、検出対象物質を基質とする酵素を用いた反応を組み合わせ、励起光を吸収する物質（可視光の場合は色素）に変換して測定する。あるいは、検出対象物質に対する抗体を用いて、励起光を吸収する物質、若しくは励起光を吸収する物質を反応生成物とする酵素で、その抗体又は2次抗体を標識して、直接若しくは酵素反応の結果生じる励起光を吸収する物質を測定する。

例えば、検出対象物質として生物学的材料を検出する場合、検出対象物質を基質とする酵素反応を組み合わせ、過酸化水素を経由して、最終的に以下の物質に変換することなども可能である（Aoyama, N. 臨床検査, 41:1014(1997)）。

すなわち、N-エチル-N-(3-メチルフェニル)-N'-アセチルエチレンジアミン（EMAE）、N-エチル-N-(3-メチルフェニル)-N'-スクシニルエチレンジアミン（EMSE）、N-エチル-N-(3-スルホプロピル)-3,5-ジメトキシアニリン（DAPS）、N-(3-スルホプロピル)-3,5-ジメトキシアニリン（HDAPS）、N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-3,5-ジメトキシアニリン（DAOS）、N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-3,5-ジメトキシアニリン（HDAOS）、N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-3,5-ジメトキシアニリン（HSDA）、N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-3-メチルアニリン（TOPS）、N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-3-メチルアニリン（TOOS）、N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-3,5-ジメチルアニリン（MAPS）、N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-3,5-ジメチルアニリン（MAOS）、N,N-ビス(4-スルホブチル)-3,5-ジメチルアニリン（MADB）、N,N-ビス(4-スルホブチル)-3,5-ジメトキシアニリン（DADB）等と4-アミノアンチピリ

ンの縮合体である励起光を吸収する物質、若しくはビス {4-[N-3'-スルホ-n-プロピル-N-エチル]アミノ-2,6-ジメチルフェニル}メタン (Bis-MAPS-C2)、ビス {4-[N-3'-スルホ-n-プロピル-N-n-プロピル]アミノ-2,6-ジメチルフェニル}メタン (Bis-MAPS-C3)、ビス {4-[N-3'-スルホ-n-プロピル-N-n-ブチル]アミノ-2,6-ジメチルフェニル}メタン (Bis-MAPS-C4) 等の励起光を吸収する物質である。

次に、本発明の第二の実施形態の分析用カートリッジ 2 及び送液制御装置 3 を、第 9 図に示す概念図を用いて説明する。ただし、説明を簡略化するために図示を省略した部分もある。

分析用カートリッジ 2 は、次のものによって構成されている。すなわち、下面側に溝を有する平板状部材 7 4 1、平板状部材 7 4 1 の下面に貼り合わされた図示しないカバーシート、血漿、全血等の検体収納用リザーバ 7 1 0、検体希釈液収納用リザーバ 7 0 9、検体計量槽 7 1 1、試薬溶解液収納用リザーバ 7 0 7、希釈混合槽 7 1 2、測定項目 1 (例えばトータルコレステロール) の第一試薬収納用リザーバ 7 0 4、測定項目 1 の第二試薬収納用リザーバ 7 0 3、測定項目 2 (例えばグルコース) の第一試薬収納用リザーバ 7 0 6、測定項目 2 の第二試薬収納用リザーバ 7 0 5、廃液収納用リザーバ 7 0 1、7 0 2 及び 7 0 8、各リザーバ間を連通させるキャピラリ (実線で図示する) である。

また、送液制御装置 3 は、次のものによって構成されている。すなわち、各リザーバに装着されたカップラー 7 2 1 ~ 7 2 7、三方バルブ 7 3 1 ~ 7 3 7、空気加圧ポンプ 7 5 1、及び前記各部材を連結するチューブ (実線で図示す) である。

各リザーバ 7 0 1 ~ 7 0 9 及び希釈混合槽 7 1 2 は、すべて、平板状部材 7 4 1 の貫通孔と、平板状部材 7 4 1 の下面に貼られた図示しないカバーシートと、平板状部材 7 4 1 の上面に貼られた図示しない疎水性

のベント用の膜で構成されており、所定の容積を持つように形成されている。各試薬収納用リザーバ703～706には、所定量の非流動性の試薬（図示せず）が乾燥固着されている。

5 試薬溶解液収納用リザーバ707には、試薬溶解液（測定項目1及び測定項目2に共通のバッファで、界面活性剤などの水溶液）が充填されている。これは、試薬溶解液が封入されたポーションパックから、第3図に示したシステムにより行われるものであって、その機構の説明及び第9図における図示は省略する。

10 同様に、検体希釈液収納用リザーバ709には、検体希釈液が封入されたポーションパックから検体希釈液（バッファであり、界面活性剤を添加する場合や、試薬溶解液とほぼ同様の組成の場合もある）が充填されている。検体収納用リザーバ710は貫通孔で形成され、分析用カートリッジ2外から血漿を装入する（血漿分離膜を介して全血を添加してもよい）。

15 検体計量槽711は貫通孔ではなく（貫通孔であってもよいが、デッドスペースをなくすという点から貫通孔でない方が好ましい）、他の流路と深さが同じで、幅が広い溝である。そして、廃液収納用リザーバ708へ連通する側流路との分岐点までが、所定の容積、例えば0.7 μ lとなるように形成されている。先にも述べたように、標準液を検体と
20 同じ計量槽及び流路を通すことで、この容積や流路の誤差は補正できる。

全リザーバ701～710、及び希釈混合槽712には、カップラー721～727が、疎水性のベント用の膜の上から装着されている。第9図においては、説明の便宜上、送液制御装置3は分析用カートリッジ2から離して図示したが、分析時には、分析用カートリッジ2と送液制御装置3の各カップラー721～727とは、適切なパッキングなどを
25 介して密着されている。

各カップラー 7 2 1 ~ 7 2 7 は、外部に開とすることができる三方バルブ 7 3 1 ~ 7 3 7 を介して、チューブによって、空気加圧ポンプ 7 5 1 に接続されている。なお、空気加圧ポンプ 7 5 1 は減圧ポンプでもよい。なお、これ以降の説明においては、これらの三方バルブ 7 3 1 ~ 7 3 7 について「閉」と記載したときには、カップラー側のチューブを閉としたことを意味する。

空気加圧ポンプ 7 5 1 及び各三方バルブ 7 3 1 ~ 7 3 7 は、磁気テープなどでチップに記録された情報に従って、分析装置本体のコンピュータによって制御されている。

以下、時系列的に作動を説明する。

三方バルブ 7 3 1 ~ 7 3 7 が閉となっている。次に、三方バルブ 7 3 2 を外部に開とし、空気加圧ポンプ 7 5 1 からの圧が試薬溶解液収納用リザーバ 7 0 7 用のカップラー 7 2 3 に伝わるように、三方バルブ 7 3 3 を開とする（以降は、「空気加圧ポンプ 7 5 1 とカップラー 7 2 3 との間を開とする」のように表す）。そうすると、試薬溶解液が各試薬リザーバ 7 0 3 ~ 7 0 6 へ充填されて行く。途中の流路及び試薬リザーバ内 7 0 3 ~ 7 0 6 の空気は、ベントにより外部へ排出されるが、試薬溶解液はベントによって止まる。つまり、一定体積の試薬溶解液が各試薬リザーバ 7 0 3 ~ 7 0 6 に充填されることになる。各試薬リザーバ 7 0 3 ~ 7 0 6 に凍結乾燥され固着されていた非流動性の試薬は直ちに溶解され、均一な試薬溶液となる。ついで、三方バルブ 7 3 2, 7 3 3 を閉とする。

次に、空気加圧ポンプ 7 5 1 とカップラー 7 2 6 との間が開となるように三方バルブ 7 3 6 を切り換え、三方バルブ 7 3 4 を外部に開とすると、検体収納用リザーバ 7 1 0 中の検体が、検体計量槽 7 1 1 を通って廃液収納用リザーバ 7 0 8 に流れる。検体計量槽 7 1 1 が血漿で満たさ

れるのに十分な時間送液を行った後、三方バルブ 7 3 4 及び 7 3 6 を閉とする。ついで、三方バルブ 7 3 5 により空気加圧ポンプ 7 5 1 とカップラー 7 2 5 との間を開とし、三方バルブ 7 3 7 を外部に開とすると、検体希釈液収納用リザーバ 7 0 9 中の検体希釈液は、検体計量槽 7 1 1
5 中の血漿を押し流し混合しながら、希釈混合槽 7 1 2 へ流れ込む。

流路途中の空気はベントを通して外部へ排出され、希釈混合槽 7 1 2 が混合液（希釈検体）で満たされれば、ベントにより止められるため、自動的に混合液の流入は停止する。希釈混合槽 7 1 2 は、検体を所定の希釈率に希釈できるように、検体計量槽 7 1 1 との容積比率を設定して
10 製作してある。こうして所定の希釈率で希釈された検体が、希釈混合槽 7 1 2 に溜まる。ついで、一旦全ての三方バルブ 7 3 1 ~ 7 3 7 を閉とする。

この後、三方バルブ 7 3 2 及び 7 3 7 を、空気加圧ポンプ 7 5 1 からの圧がカップラー 7 2 2 及び 7 2 7 に伝わるように開とし、三方バルブ
15 7 3 1 を外部に開とすると、希釈された検体と各試薬溶液とが、廃液収納用リザーバ 7 0 1 及び 7 0 2 に向かって流れる。この際の流速は、溝の圧損（溝の断面積，長さ及び各液の粘度等によって決まる）、各カップラー内の空気圧などによって、所定の値にすることができる。

希釈された検体と各試薬溶液との混合比は、この流速比によって一義的に決定する。つまり、所定の混合比を流量比で決定できる。第一試薬溶液と希釈された検体との分岐点から、第二試薬溶液との合流点までが、第一試薬溶液の反応時間であり、第二試薬溶液との合流点から分析のための図示しない検出点までが、第二試薬溶液の反応時間である。この反応時間は、流路の長さと流速とを所定の値にすることで、調節可能である。
25

検出法は、熱レンズ検出法（光熱変換検出法）や蛍光法など、微細な

溝中の液体の分析に適したものならば特に限定されるものではない。光学的な検出法は、カップラーで被われない流路で行うことが好ましい。すなわち、第9図の例では、希釈された検体と第一試薬溶液との混合物に第二試薬溶液が合流する点から廃液収納用リザーバまでの間で、且つ
5 カップラー722及び721で被われていない流路で行うことが好ましい。

(実験例1：疎水性膜の耐水圧の測定)

各種材質の疎水性膜について、各平均孔径における耐水圧を測定した。測定のための実験装置には、第10図に示すような、膜800をセット
10 したディスポーザブルのフィルターホルダー810を、内径5mmφのシリンジ820の先に取り付けたものを用いた。膜800の有効径は3mmφである。なお、第10図の(b)は、(a)のフィルターホルダー810及びシリンジ820の先端部の拡大断面図である。

耐水圧の測定は、まずシリンジ820に試験液830を入れて、先端
15 部を上方に向けてシリンジ820を直立させた状態で、天秤840の上に押し付けることにより行う。シリンジ820内の空気は膜800を通過して外部に押し出されるが、さらに押し付けて圧を徐々に上げていくと、試験液830が膜800からしみ出し始めるので、この時の天秤840の示す数値を読み取る。測定はそれぞれ10回行い、その平均値を耐水
20 圧とした。

試験液830は、精製水（日本薬局方製）と、界面活性剤を含有するトータルコレステロール検出キット（和光純薬工業株式会社製、商品名
コレステロールE-HAテストワコー）の試薬溶液とについて行った。
また、膜800は、厚さ150μmのPTFE膜及びセルロースアセテ
25 ート膜で、膜800の有する孔の平均孔径は、PTFE膜、セルロースアセテート膜共に0.5μm及び0.1μmである。その結果を表1に

示す。

膜 8 0 0 の材質、平均孔径にかかわらず、界面活性剤を含有する試薬溶液は水と比較して、耐水圧が大幅に低かった。また、平均孔径が小さいほど耐水圧は高かった。

- 5 一方、材質に着目すると、P T F E は試薬溶液の場合でも各平均孔径において高い耐水圧を示し、ベント用の膜として十分な性能を有していた。それに対して、セルロースアセテートは耐水圧は低く（疎水性が十分でなく）、界面活性剤入り試薬溶液のベント用の膜としては好ましくなかった。

10

(表 1)

15

膜材	P T F E				セルロースアセテート	
孔径 ¹⁾	0 . 5		0 . 1		0 . 5	0 . 1
試験液	水	試薬液	水	試薬液	水	試薬液
耐水圧 ²⁾	3432	1731	5648	3662	37	12

20

1) 単位 : μm 2) 単位 : g / cm^2

(実験例 2 : 試薬溶解補助剤について)

- 25 血液成分の診断に使用されている市販の試薬キットを用いて、試薬の溶解時間の検討を行った。厚さ 2 mm の P M M A 板に直径 2 mm の穴を多数あけ、P M M A 板の片面に、後述する実施例 4 と同様にして P T F

E 多孔質膜を貼り、その穴の中に各試薬溶液を $2\mu\ell$ 分注し、2 時間風乾した。使用した試薬キットは以下の通りである。

G O T, G P T : T A - L N カイノス (株式会社カイノス)

A L P : A L P カイノス (株式会社カイノス)

5 γ G T P : エスパ γ G T P (N) (株式会社ニプロ) 及びアクアオートカイノス γ G T P (株式会社カイノス)

t - B i l : H A テストワコー (和光純薬工業株式会社) 及びエスパ T B (株式会社ニプロ)

T . C h o l : H A テストワコー (和光純薬工業株式会社)

10 T G : H A テストワコー (和光純薬工業株式会社) 及びアクアオートカイノス T G (株式会社カイノス)

L D H : L D H カイノス (株式会社カイノス)

G l u c : デタミナ G L - E (協和メデックス株式会社)

15 T P : マイクロ T P テストワコー (和光純薬工業株式会社) 及びカイノスオートシリーズ T P (株式会社カイノス)

A L B : A L B - A (国際試薬工業株式会社)

C r e : デタミナー L (協和メデックス株式会社) 及び L タイプワコー (和光純薬工業株式会社)

H D L - C h o l : デタミナー L (協和メデックス株式会社)

20 L D L - C h o l : コレステスト L D L (第一化学薬品株式会社)

顕微鏡検鏡下で、各々の前記穴に純水 $2\mu\ell$ を添加し、静置して溶解状況を観察した。ほとんどの試薬が概ね数分で均一に溶解したが、グルコース (デタミナ G L - E) の試薬 1 液等は若干の不溶物が残るか、又は、溶解はしているものの濃度むらが観察された。

25 そこで、グルコース (デタミナ G L - E) の試薬 1 液に、ポリエチレングリコール P E G 6 0 0 0 を $1.8\text{mg}/100\text{m}\ell$ の濃度となるよ

うに添加して、上記と同様に、分注，風乾，再溶解の操作を行った。しかし、やはり不溶物が残留した。牛アルブミンを $2.1 \text{ mg} / 100 \text{ ml}$ の濃度となるように試薬 1 液に添加しても、ほぼ同様の結果であった。

5 しかし、グリセリンを 0.1% ， 1% ， 10% の各濃度となるように添加し、上記と同様に、分注，風乾，再溶解の操作を行ったところ、どの濃度においても試薬 1 液は数分以内に均一に溶解した。

(実施例 1)

10 血清中のトータルコレステロールの定量分析を、トータルコレステロール検出キット（和光純薬工業株式会社製、商品名 コレステロール E-H A テストワコー）の二つの試薬，試薬溶解液，及び希釈液を封入した分析用カートリッジを使って行い、標準血清（デタミナー標準血清脂質測定用、協和メディックス株式会社製）を校正液として使用して分析結果を補正した例を示す。なお、送液方法には、電圧の印加による電気浸透流による方法を用いた。

15 使用した分析用カートリッジ 4 と分析の内容とを、図面を参照しながら説明する。第 11 図は、平板状部材 900 の流路パターンを示す図であり、第 12 図は、第 11 図の平板状部材 900 の背面（溝を備えていない面）を示す図である。そして、第 13 図は、第 12 図の a-a' 線部分で横断した平板状部材 900 の試薬収納用リザーバ 910 部分の断面図であり、各リザーバの構成を説明するための例としてあげたものである。したがって、他のリザーバもほぼ同様の構成である。

20 分析用カートリッジ 4 は、溝を有する平板状部材 900 に厚さ 0.3 mm の PMMA 製のカバーシート 930 を、アクリル系両面テープ（日東電工株式会社製、MC2030）で貼り合わせるにより製造した。
25 なお、平板状部材 900 は PMMA 樹脂製で、射出成形により成形したものであり、厚さは 2 mm である。

溝 a ~ m はすべて、幅，深さとも 50 μ m で、計量槽 A は、径が 2 mm ϕ で深さが 50 μ m である。また、リザーバ 901 ~ 912 は、径が 2 mm ϕ の貫通孔で構成されている。

5 リザーバ 901 ~ 912 のそれぞれの開口部 913 ~ 924 のうち、
開口部 914，916，918，919，921 ~ 924 は、P T F E
多孔性膜 940 に覆われていて、該 P T F E 多孔性膜 940 によりベン
トが構成されている。P T F E 多孔性膜 940 には、アドバンテック東
洋株式会社製の孔径 0.1 μ m（品番 T010A047A）のものを
10 用い、平板状部材 900 への貼り付けは、両面テープ（日東電工株式会社
製シリコンゴム接着用両面テープ No. 5302A）により行った。

さらに、前記ベントの周辺に設けられたカップラー取付け枠 962 に、
カップラー 960 が取り付けられている。カップラー取付け枠 962 に
備えられた O リング 963 が、カップラー 960 とカップラー取付け
枠 962 との間に介在することにより、カップラー 960 が気密性を保
15 たれつつ密着されている。それぞれのカップラー 960 には、図示しな
い三方バルブがチューブ 961 により連結されている。そしてさらに、
各三方バルブは、図示しないチューブにより、図示しない加圧ポンプに
連結されている。

また、第 12 図，第 13 図に示すように、電気浸透流による送液のため、
20 電圧印加用の配線 970 が導電ペーストのスクリーン印刷で形成され
ている。試薬収納用リザーバ 910 の内壁もスルーホール印刷法で配
線 970 が印刷してある。なお、スルーホール印刷法とは、近年多層ブ
リント基板の裏表の導通のために開発された方法で、本実施形態の平板
状部材 900 にもこの技術が応用できる。

25 試薬収納用リザーバ 910 及び 911 の P T F E 多孔性膜 940 には、
それぞれトータルコレステロール検出キットの試薬 A 及び試薬 B を乾燥

して固体状にしたもの 9 5 0 が固着されている。P T F E 多孔性膜 9 4 0 へ固体状の試薬 9 5 0 を固着する方法には、試薬を適当量の溶剤に溶解した溶液を、分注装置（例えば、BioDot社製 Pixsys3000など）で P T F E 多孔性膜 9 4 0 上に適当量滴下し、乾燥させる方法を採用した。

5 トータルコレステロール検出キット付属のプロトコール通りの濃度に試薬溶液を調整してもよいが、濃度を 2 ～ 3 倍に高めて、分注する液量を少量とする方が好ましい。

リザーバ 9 0 1 には、検体及び校正液を希釈する緩衝液（例えば、0.1 wt % のトライトン X - 1 0 0 水溶液、あるいは 0.1 wt % のトライトン X - 1 0 0 入り 燐酸緩衝液 P B S ）を約 1 0 0 μ l 封入したピローパック（図示せず）を挿入し、また、リザーバ 9 0 3 には、校正液として標準血清を封入したピローパック（図示せず）を挿入する。

10

また、リザーバ 9 0 8 には、固体状の試薬 9 5 0 を溶解するための試薬溶解液を約 1 0 0 μ l 封入したピローパック（図示せず）を挿入する。

15 分析時には、分析用カートリッジ 4 が装着された分析装置に組み込まれた図示しないピストンにより前記ピローパックが破られ、内容液がリザーバ 9 0 2 , 9 0 4 及び 9 0 9 に流し込まれる。

リザーバ 9 0 5 には、検体の血球を分離するための図示しないフィルター（Whatman 社製 GF-D。大きさは長さ 2 0 mm、幅 5 mm 程度）が取り付けられている。分析時には、採取した検体をリザーバ 9 0 5 に滴下し、リザーバ 9 0 5 を加圧ポンプで加圧することにより、血球が濾過された血漿を計量槽 A に流し込む。

20

以下に、分析の手順を説明する。

1) 検体のサンプリング

25 被験者から検体（血液）を 5 0 μ l 採取し、リザーバ 9 0 5 に滴下する。

2) 分析用カートリッジ4のセッティング

分析用カートリッジ4を、検出装置や分析用カートリッジ4の種々の操作をする機能を備えた分析装置に装着する。

3) リザーバ909の三方バルブを開、リザーバ902, 904~907, 910~912の三方バルブを閉として、リザーバ908の試薬溶解液の入ったピローパックを分析装置のピストンで破り、試薬溶解液をリザーバ909に流し込む。

4) 試薬溶液の調製

リザーバ910, 911の三方バルブを開として、リザーバ909を加圧して、試薬溶解液をリザーバ910, 911に満たし、固体状の試薬950を溶解する。このとき、リザーバ910, 911内の空気はPTFE多孔性膜940を通じて排出されるが、試薬溶解液は疎水性のPTFE多孔性膜940から外には漏出しない。その結果、リザーバ内には一定量の試薬溶解液が導入されるので、一定濃度の試薬溶液が調製される。最後に通電のため、リザーバ912の三方バルブをわずかに開として、溝mを液体で濡らしておく。

5) 校正液の計量

リザーバ909~912の三方バルブを閉、リザーバ904の三方バルブを開とし、リザーバ903の校正液の入ったピローパックを分析装置のピストンで破り、校正液をリザーバ904に流し込む。リザーバ906の三方バルブを開として、リザーバ904を加圧し、校正液を計量槽Aに満たし、0.157 μ lを秤取する。余分な校正液は、廃液収納用リザーバ906に溜まる。(廃液収納用リザーバ906には、吸水パッドを備えておいてもよい)

6) 校正液の希釈

リザーバ904, 906の三方バルブを閉、リザーバ902の三方バ

5 ルブを開として、リザーバ 9 0 1 の希釈液（緩衝液）の入ったピローパックを分析装置のピストンで破り、希釈液をリザーバ 9 0 2 に流し込む。次に、希釈槽 9 0 7 の三方バルブを開として、リザーバ 9 0 2 を加圧して、計量槽 A の校正液とともに希釈液を、容量 6 . 2 8 μ l の希釈槽 9 0 7 に流し込む。このとき、希釈槽 9 0 7 内の空気は、P T F E 多孔性膜 9 4 0 を通じて排出されるが、校正液や希釈液は疎水性の P T F E 多孔性膜 9 4 0 から外には漏出しない。

10 こうして、希釈槽 9 0 7 には 0 . 1 5 7 μ l の校正液と 6 . 1 2 6 μ l の希釈液とが導入され、4 0 倍に希釈された希釈校正液が調製される。最後に通電のため、リザーバ 9 0 9 の三方バルブをわずかに開として、溝 f を液体で濡らしておく。空気圧や重力などで送液を行うときは、この操作は不要である。

7) 希釈された校正液及び試薬溶液の送液，反応，及び検出

15 リザーバ 9 0 2 の三方バルブを閉、リザーバ 9 0 7 , 9 1 0 ~ 9 1 2 の三方バルブを開とし、それぞれのリザーバに電圧を印加して、発生する電気浸透流で各液を送液し混合，反応させる。それぞれの印加電圧は、希釈された校正液と二つの試薬溶液との所定の混合比に相当する流量になるように調整しておく。反応生成物は、分析装置に組み込まれた熱レンズ検出装置の検出部 D で定量的に検出される。反応が終了した廃液は、
20 廃液収納用リザーバ 9 1 2 に溜められ、分析用カートリッジ 4 の外には出ない。

8) 計量槽 A 及び希釈槽 9 0 7 の洗浄

25 リザーバ 9 1 0 ~ 9 1 2 の三方バルブを閉とし、リザーバ 9 0 2 を加圧して、希釈液を計量槽 A に送液する。これにより希釈液で計量槽 A を洗浄し、洗浄後の希釈液は希釈槽 9 0 7 に溜める。リザーバ 9 0 2 を閉、リザーバ 9 1 2 を開とし、希釈槽 9 0 7 を加圧して、洗浄後の希釈液を

リザーバ 9 1 2 に送液する。以上の操作を 3 回行い、計量槽 A と希釈槽 9 0 7 とを洗浄する。

9) 検体の濾過と計量

5 リザーバ 9 0 2, 9 0 4, 9 0 7, 9 0 9 ~ 9 1 2 の三方バルブを閉、
リザーバ 9 0 6 の三方バルブを開として、リザーバ 9 0 5 を加圧し、検
体の血球を濾過しながら計量槽 A に検体を満たし、0. 1 5 7 μ l を秤
取する。余分な検体は、廃液収納用リザーバ 9 0 6 に溜まる。

10) 検体の希釈

10 リザーバ 9 0 5, 9 0 6 の三方バルブを閉、希釈槽 9 0 7 の三方バル
ブを開として、リザーバ 9 0 2 を加圧して、計量槽 A の検体とともに希
釈液を、容量 6. 2 8 μ l の希釈槽 9 0 7 に流し込む。このとき、希釈
槽 9 0 7 内の空気は P T F E 多孔性膜 9 4 0 を通じて排出されるが、希
釈液は疎水性の P T F E 多孔性膜 9 4 0 から外には漏出しない。こうし
て、希釈槽 9 0 7 には 0. 1 5 7 μ l の検体と 6. 1 2 6 μ l の希釈液
15 とが導入され、40 倍に希釈された希釈検体が調製される。

11) 希釈検体及び試薬溶液の送液、反応、及び検出

20 リザーバ 9 0 2 の三方バルブを閉、リザーバ 9 0 7, 9 1 0 ~ 9 1 2
の三方バルブを開とし、それぞれのリザーバに電圧を印加して、発生す
る電気浸透流で各液を送液し混合、反応させる。それぞれの印加電圧は、
希釈検体と二つの試薬溶液との所定の混合比に相当する流量（希釈され
た校正液の場合と同様）になるように調整しておく。反応生成物は、分
析装置に組み込まれた熱レンズ検出装置の検出部 D で定量的に検出され
る。反応が終了した廃液は廃液収納用リザーバ 9 1 2 に溜められ、分析
用カートリッジ 4 の外には出ない。

25 12) 分析値の算出

トータルコレステロール値が既知である校正液の分析値を元に検量線

を作成し、検体の分析値から検体のトータルコレステロール値を求める。
検出方法は本出願人による国際公開WO／64846号公報に記載の方法
法などが採用できる。本実施例の結果、検体中のトータルコレステロー
ル濃度は98mg／dlであった。一方、検体を直接、臨床検査センタ
5 ーなどで一般的に行われている「用手法」で分析した結果は、104mg
／dlであった。

(実施例2)

血清中のトータルコレステロールの定量分析を、実施例1と同様に分
析用カートリッジを使用して行った他の例を示す。ただし、この例にお
10 いては、送液方法には、空気加圧による方法を用いた。

分析用カートリッジ5は、電極及び配線を備えていないことを除いて
は、第11図、第12図、第13図のもの（実施例1）と全く同様のもの
を用いたので、本実施例においても第11図、第12図、第13図を
使用して説明する。また、分析における種々の操作、手順も、実施例1
15 とほぼ同様であるので、以下に、分析の手順を相違点のみ説明する。

1) ～ 3)

実施例1と全く同様である。

4) 試薬溶液の調製

実施例1と同様であるが、溝mを液体で濡らす操作は行わない。

20 5) 検体の濾過と計量

実施例1と全く同様である。

6) 検体の希釈

実施例1と同様であるが、溝fを液体で濡らす操作は行わない。

7) 送液と反応，検出

25 リザーバ902の三方バルブを閉、リザーバ912の三方バルブを開
として、リザーバ907，910，911の三方バルブに所定の空気圧

をかけて液体を送液し、所定の割合で混合、反応させる。それぞれの混合比率は、加圧する圧力で調整する。反応生成物は、分析装置に組み込まれた熱レンズ検出装置の検出部Dで定量的に検出される。反応が終了した廃液は、廃液収納用リザーバ912に溜められ、分析用カートリッジ5の外には出ない。なお、廃液収納用リザーバ912に、吸水パッドなどを備えてもよい。

(実施例3)

上記のような分析用カートリッジ4の製造方法及び該分析用カートリッジ4内での試薬の溶解方法について詳しく説明する。

10 1) 平板状部材900について

PMMA樹脂を射出成形して、分析用カートリッジ4を構成する平板状部材900を得た。この平板状部材900は厚さが2mmで、第11図に示すような溝パターンを有している。溝a~mはすべて、幅、深さともに50μmである。そして、径が2mmφ、深さが50μmである凹部を備えていて、該凹部が計量槽Aを構成する。また、径が2mmφの貫通孔を有していて、該貫通孔がリザーバ901~912を構成する。

2) ベント用の膜のプレス

外径4mm、内径3mm（幅1mm）の環状の型を使用して、PTFE多孔性膜940にプレスを施して、プレスされた部分を多孔質性を有していない状態とした。プレスは、プレスされて多孔質性を有していない状態となった部分が各貫通孔を囲むように、平板状部材900における貫通孔（リザーバ901~912）の配置に合わせて行った。プレス条件は、温度は20℃で、圧力は176MPaである。

プレスされた部分は気体が透過しないようになるので、PTFE多孔性膜940は、ラテラル方向に気体が透過しないようになっている。

なお、PTFE多孔性膜940としては、アドバンテック東洋株式会

社製の孔径 $0.1 \mu\text{m}$ (品番 T 0 1 0 A 0 4 7 A) のものを用いた。

3) ベント用の膜の貼り合わせ

上記のようにプレスした P T F E 多孔性膜 9 4 0 を、平板状部材 9 0 0 に両面テープを用いて貼り合わせた。この両面テープには、日東電工株式会社製シリコンゴム接着用両面テープ N o . 5 3 0 2 A を用いた。
ただし、両面テープにおける平板状部材 9 0 0 の各貫通孔に相對する位置には、直径 2 mm ϕ の円形の穴を設けてある。

4) 試薬溶液の分注

ベント用の膜を貼り合わせた平板状部材 9 0 0 のリザーバ 9 1 0 , 9 1 1 内に、それぞれ試薬溶液を分注した。分注装置には B i o D o t 社製 P i x s y s 3 0 0 0 を用い、P T F E 多孔性膜 9 4 0 上に平板状部材 9 0 0 側から試薬溶液を分注した。なお、試薬溶液の濃度と分注量とは、各リザーバに試薬溶解液が満たされたときに、該試薬溶解液中の試薬の濃度が所定の濃度となるように設定しておく。

5) 試薬溶液の乾燥

試薬溶液が分注された平板状部材 9 0 0 を、温度 20°C 、湿度 3 0 % R H の雰囲気中で約 1 時間静置することにより、水分を蒸発させて乾燥し、試薬を P T F E 多孔性膜 9 4 0 上に固着させた。減圧下で乾燥させれば約 1 0 分で乾燥可能であるが、その場合は、試薬溶液の突沸に注意する必要がある。

6) ポーションパックの装着

各試薬を溶解するための試薬溶解液を約 $100 \mu\text{l}$ 封入したポーションパックを作製し、平板状部材 9 0 0 のリザーバ 9 0 8 の位置に装着した。試薬溶解液は、T r i t o n X 1 0 0 を蒸留水に 1 w t % の濃度で溶解したものを用いた。

7) カバーシート 9 3 0 の貼り合わせ

5 以上のような操作を施した平板状部材 9 0 0 に、厚さ 3 0 0 μ m の P M M A 製のカバーシート 9 3 0 を貼り合わせて、分析用カートリッジ 4 を完成した。カバーシート 9 3 0 と平板状部材 9 0 0 との接着は、アクリル系両面テープ（日東電工株式会社製、M C 2 0 3 0）を用いて行った。

なお、複数の分析項目を分析可能な分析用カートリッジの製造工程は、前述した通りである（第 7 図を参照）。多数の試薬でも、前記分注装置（P i x s y s 3 0 0 0）により 1 回で分注可能であり、生産性が良好である。

10 8) 溶解液の送液と試薬の溶解

ポーションパックを押すピストンを有する分析装置に分析用カートリッジ 4 を装着し、ベントを加圧するためのカップラをリザーバ 9 0 9 に装着した。前記ピストンでリザーバ 9 0 8 のポーションパックを押し、試薬溶解液を試薬溶解液落とし込み用リザーバ 9 0 9 に流し込む。続いて、リザーバ 9 0 9 のベントをカップラーで加圧し、試薬溶解液をリザーバ 9 1 0, 9 1 1 に送液した。そうすると、リザーバ 9 1 0, 9 1 1 内の空気は追い出され、試薬溶解液がリザーバ 9 1 0, 9 1 1 に充填されてリザーバ 9 1 0, 9 1 1 内の試薬が溶解され、所定の濃度の試薬溶液が調整された。

20 (実施例 4)

ベント用の膜のうちリザーバの開口部を囲う部分を加圧することにより、ベント用の膜のラテラル方向に気体が透過することを防止して、分析用カートリッジ内における送液を精度良く制御した例を、第 1 4 図及び第 1 5 図を参照しながら詳しく説明する。

25 厚さ 2 mm の P M M A 製の平板状部材 1 0 0 0 を、射出成形により成形した。この平板状部材 1 0 0 0 には直径 2 mm ϕ の貫通孔が 3 つ設け

てあり、それぞれが幅 $100\mu\text{m}$ 、深さ $50\mu\text{m}$ の溝 1001 で連通されている。

この平板状部材 1000 の溝 1001 を有する方の板面に、厚さ 0.3mm の PMMA 製のカバーシート 1003 を貼り合わせた。また、反対側の板面にベント用の膜 1002 を、両面テープ（日東電工株式会社製 No. 5302A）を用いて貼り合わせた。そして、平板状部材 1000 の前記反対側の板面に、前記貫通孔により形成されるリザーバ A, B, C の開口部を覆うように、バルブ付きカップラー 1004 を装着して分析用カートリッジを製作した。

ただし、ベント用の膜 1002 には、孔径 $0.1\mu\text{m}$ の PTFE 多孔質膜（アドバンテック東洋株式会社製、品番 T010A047A）を用いた。そして、ベント用の膜 1002 のうち、リザーバ B, C の開口部を囲う環状部分 1005 は、 20°C 下で 176MPa の圧力でプレスしており、該環状部分 1005 は多孔質性を有していない状態となっている（第 15 図参照）。

リザーバ B のバルブを開、リザーバ C のバルブを閉とし、リザーバ A 中の Triton X 100（和光純薬工業株式会社製）の 1% 水溶液 1006 を加圧することにより、該水溶液 1006 をリザーバ A からリザーバ B に送液した。ベント用の膜 1002 のうち、リザーバ B, C の開口部を囲う環状部分 1005 が多孔質性を有していない状態となっているから、ベント用の膜 1002 のラテラル方向に空気の透過が起きることはない。したがって、リザーバ C の開口部からベント用の膜 1002 を通ってリザーバ B のカップラー 1004 に空気が漏れることはない。その結果、リザーバ C へ水溶液 1006 が送液されることなく、リザーバ B に水溶液 1006 を充填することができた（第 14 図参照）。なお、第 14 図においては、空気の挙動（流れ）を矢印で示している。

(比較例)

上記実施例 4 と同様にして、分析用カートリッジを製作した。ただし、ベント用の膜 1 0 0 2 にはプレスは施しておらず、ベント用の膜 1 0 0 2 のラテラル方向に空気の透過が起きるようになっている。

- 5 リザーバ B のバルブを開、リザーバ C のバルブを閉とし、リザーバ A 中の T r i t o n X 1 0 0 (和光純薬工業株式会社製) の 1 % 水溶液 1 0 0 6 を加圧することにより、該水溶液 1 0 0 6 をリザーバ A からリザーバ B に送液した。しかし、ベント用の膜 1 0 0 2 のラテラル方向に空気の透過が起きるため、矢印で示したように、リザーバ C からベント用の膜 1 0 0 2 を通ってリザーバ B のカップラー 1 0 0 4 に空気が漏れた。10 その結果、リザーバ C のバルブを閉にしているにもかかわらず、リザーバ C にも水溶液 1 0 0 6 が送液されてしまった (第 1 6 図参照)。

産業上の利用可能性

- 15 以上説明したように、本発明の分析用カートリッジを使用すれば、微量の検体及び試薬により、簡便に、短時間で且つ低コストで、P O C 分析等を行うことができる。また、分析担当者が分析時に行う試薬の管理、保守を軽減できる。さらに、検出反応の制限が少なく、同時に多項目の分析が可能である。
- 20 また、本発明の送液制御装置によれば、前記分析用カートリッジ内の検体、試薬溶液等の液体の送液を、高精度に制御することが可能であり、なおかつ、該送液制御装置は安価に製造することができる。

請 求 の 範 囲

1. 複数のリザーバと、これらリザーバ間を連通するキャピラリとを有する分析用カートリッジであって、前記リザーバの少なくとも一つに該分析用カートリッジの外部へ通じる開口部を設け、該開口部の少なくとも一つを気体は透過し液体は透過しないベントで覆うとともに、分析に使用する試薬を該分析用カートリッジ内に備えることを特徴とする分析用カートリッジ。
5
2. 前記ベントで覆われた前記開口部が設けられた前記リザーバの少なくとも一つに、前記試薬を備えることを特徴とする請求の範囲第1項記載の分析用カートリッジ。
10
3. 前記試薬のうち少なくとも一部は非流動性であることを特徴とする請求の範囲第1項又は第2項記載の分析用カートリッジ。
4. 孔を有する疎水性の部材で前記ベントを構成したことを特徴とする請求の範囲第1項～第3項のいずれかに記載の分析用カートリッジ。
15
5. 前記孔を有する疎水性の部材を、疎水性多孔質膜としたことを特徴とする請求の範囲第4項記載の分析用カートリッジ。
6. 複数のリザーバの前記開口部を共通の疎水性多孔質膜で覆ってそれぞれのベントを構成し、さらに、前記疎水性多孔質膜は、各リザーバ間に位置する部分が多孔質性を有していない状態となっていることを特徴とする請求の範囲第5項記載の分析用カートリッジ。
20
7. 前記疎水性多孔質膜は、各リザーバ間に位置する部分が加圧されて多孔質性を有していない状態となっていることを特徴とする請求の範囲第6項記載の分析用カートリッジ。
8. 液状の検体を収納する検体収納用リザーバと、前記検体を希釈する希釈液を収納する希釈液収納用リザーバと、前記検体を計量する計量
25

用リザーバと、前記希釈液及び計量した前記検体を混合し希釈する希釈用リザーバと、を備えるとともに、

5 前記計量用リザーバと、前記検体収納用リザーバ，前記希釈液収納用リザーバ，及び前記希釈用リザーバとの間が、それぞれ前記キャピラリーによって連通していることを特徴とする請求の範囲第1項～第7項のいずれかに記載の分析用カートリッジ。

9. 分析結果を校正する校正液を収納する校正液収納用リザーバと、液状の検体を収納する検体収納用リザーバと、前記校正液及び前記検体を希釈する希釈液を収納する希釈液収納用リザーバと、前記校正液及び
10 前記検体を計量する計量用リザーバと、計量した前記校正液又は計量した前記検体と前記希釈液とを混合し希釈する希釈用リザーバと、を備えるとともに、

前記計量用リザーバと、前記校正液収納用リザーバ，前記検体収納用リザーバ，前記希釈液収納用リザーバ，及び前記希釈用リザーバとの間
15 が、それぞれ前記キャピラリーによって連通していることを特徴とする請求の範囲第1項～第7項のいずれかに記載の分析用カートリッジ。

10. 請求の範囲第1項～第9項のいずれかに記載の分析用カートリッジの製造方法であって、

20 平板状部材の前記リザーバに対応する位置に貫通孔を設け、該平板状部材の一方の板面の前記キャピラリーに対応する位置に溝を設ける平板加工工程と、

前記平板状部材の前記溝を有さない板面を前記ベントで覆うベント形成工程と、

25 前記試薬を収納する試薬収納用リザーバに対応する前記貫通孔の中に、前記平板状部材の前記溝を有する板面の側から前記試薬を装入する試薬装入工程と、

前記平板状部材の前記溝を有する板面をカバーシートで覆って、前記リザーバ及び前記キャピラリを形成する被覆工程と、
を備えることを特徴とする分析用カートリッジの製造方法

5 1 1. 請求の範囲第4項又は第5項記載の分析用カートリッジの製造方法であって、

平板状部材の前記リザーバに対応する位置に貫通孔を設け、該平板状部材の一方の板面の前記キャピラリに対応する位置に溝を設ける平板加工工程と、

10 前記平板状部材の前記溝を有さない板面を、前記孔を有する疎水性の部材又は前記疎水性多孔質膜で覆うベント形成工程と、

前記試薬を収納する試薬収納用リザーバに対応する前記貫通孔の中に、前記平板状部材の前記溝を有する板面の側から前記試薬を装入する試薬装入工程と、

15 前記平板状部材の前記溝を有する板面をカバーシートで覆って、前記リザーバ及び前記キャピラリを形成する被覆工程と、
を備えることを特徴とする分析用カートリッジの製造方法

20 1 2. 請求の範囲第3項記載の分析用カートリッジの製造方法であって、前記ベントを備えた前記リザーバに前記試薬の溶液を収納した後、前記試薬の溶液を乾燥することにより非流動性としたことを特徴とする分析用カートリッジの製造方法。

1 3. 平板状部材の前記リザーバに対応する位置に貫通孔を設け、該平板状部材の一方の板面の前記キャピラリに対応する位置に溝を設ける平板加工工程と、

25 前記平板状部材の前記溝を有さない板面を、孔を有する疎水性の部材又は疎水性多孔質膜で覆うベント形成工程と、

前記試薬を収納する試薬収納用リザーバに対応する前記貫通孔の中に、

前記平板状部材の前記溝を有する板面の側から前記試薬の溶液を装入し、
該試薬の溶液を乾燥して非流動性とする試薬装入工程と、

前記平板状部材の前記溝を有する板面をカバーシートで覆って、前記
リザーバ及び前記キャピラリを形成する被覆工程と、

5 を備えることを特徴とする請求の範囲第12項記載の分析用カートリッ
ジの製造方法

14. 請求の範囲第1項～第9項のいずれかに記載の分析用カートリ
ッジに取り付けられ、前記キャピラリを通じた任意の前記リザーバ間の
液体の送液を制御する送液制御装置であって、前記ベントを通じた気体
10 の出入りを許容又は規制することにより、前記キャピラリを通じた前記
液体の前記リザーバへの流入又は前記液体の前記リザーバからの流出を
行うようになっていることを特徴とする送液制御装置。

15 15. 前記ベントを挟んで前記リザーバとは逆側の位置に配されるバル
ブを備えていて、前記ベントを通じた気体の出入りの許容又は規制を、
該バルブによって行うことを特徴とする請求の範囲第14項記載の送液
制御装置。

20 16. 前記ベントを挟んで前記リザーバとは逆側の位置に配され、前
記開口部を覆うように前記ベントに取り付けられたカップラーと、前記
カップラーに連結されたポンプと、前記カップラーと前記ポンプとの間
に配置されたバルブと、を備えていて、前記ベントを通じた気体の出入
りの許容又は規制を、前記ポンプ及び前記バルブの少なくとも一方によ
り行うことを特徴とする請求項14項記載の送液制御装置。

25 17. さらに、前記開口部が前記ベントで覆われていない前記リザー
バへの気体の出入りを許容又は規制することにより、前記キャピラリを
通じた前記液体の前記リザーバからの流出を制御するようになっている
ことを特徴とする請求の範囲第14項～第16項のいずれかに記載の送

液制御装置。

18. 請求の範囲第3項記載の分析用カートリッジを使用した検体の分析方法であって、

5 前記非流動性の試薬を溶解する試薬溶解液が収納された試薬溶解液収納用リザーバから、前記非流動性の試薬が収納された試薬収納用リザーバに、分析の直前に前記キャピラリーを通じて前記試薬溶解液を送液し、前記非流動性の試薬を溶解して試薬溶液を調製する試薬溶解工程を備えることを特徴とする分析方法。

10 19. 液状の前記検体と前記試薬収納用リザーバ内の前記試薬溶液とを、前記キャピラリーを用いて混合及び反応を行う混合反応工程を備えることを特徴とする請求の範囲第18項記載の分析方法。

20. 請求の範囲第8項記載の分析用カートリッジを使用した検体の分析方法であって、

15 前記検体収納用リザーバから前記計量用リザーバに前記検体を送液することにより前記検体を計量する検体計量工程と、

前記希釈液収納用リザーバから前記計量用リザーバに前記希釈液を送液することにより、前記希釈液及び前記計量用リザーバ内の前記検体を前記希釈用リザーバに送液して、前記検体と前記希釈液とを混合して前記検体を希釈する検体希釈工程と、
20 を備えることを特徴とする分析方法。

21. 請求の範囲第9項記載の分析用カートリッジを使用した検体の分析方法であって、

前記校正液収納用リザーバから前記計量用リザーバに前記校正液を送液することにより、前記校正液を計量する校正液計量工程と、

25 前記希釈液収納用リザーバから前記計量用リザーバに前記希釈液を送液することにより、前記希釈液及び前記計量用リザーバ内の前記校正液

を前記希釈用リザーバに送液して、前記校正液と前記希釈液とを混合して前記校正液を希釈する校正液希釈工程と、

前記希釈された校正液を前記試薬と反応させて、前記希釈された校正液の分析値を得る校正液分析工程と、

- 5 前記検体収納用リザーバから前記計量用リザーバに前記検体を送液することにより、前記検体を計量する検体計量工程と、

前記希釈液収納用リザーバから前記計量用リザーバに前記希釈液を送液することにより、前記希釈液及び前記計量用リザーバ内の前記検体を前記希釈用リザーバに送液して、前記検体と前記希釈液とを混合して前

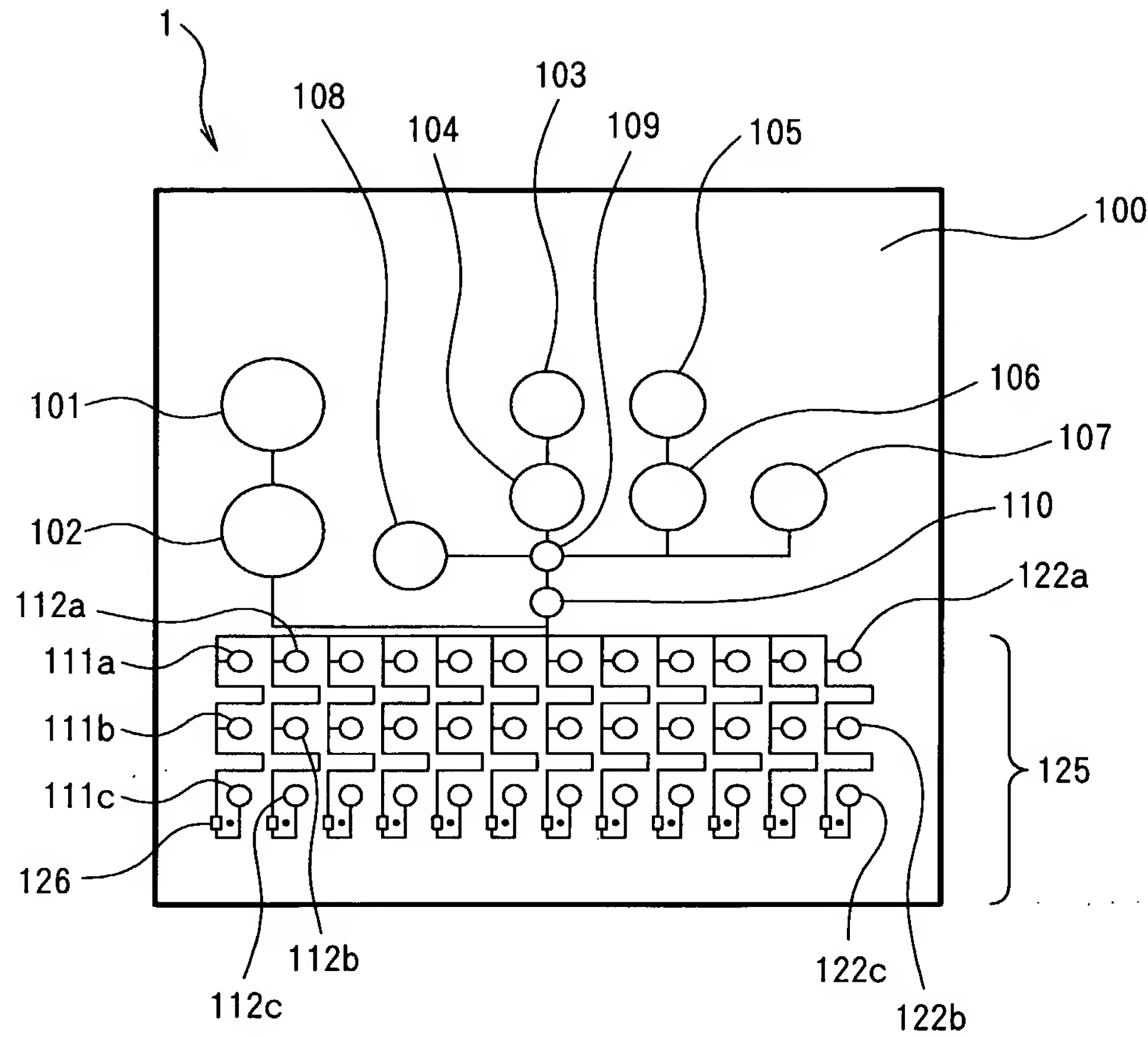
- 10 記検体を希釈する検体希釈工程と、

前記希釈された検体を前記試薬と反応させて、前記希釈された検体の分析値を得る検体分析工程と、

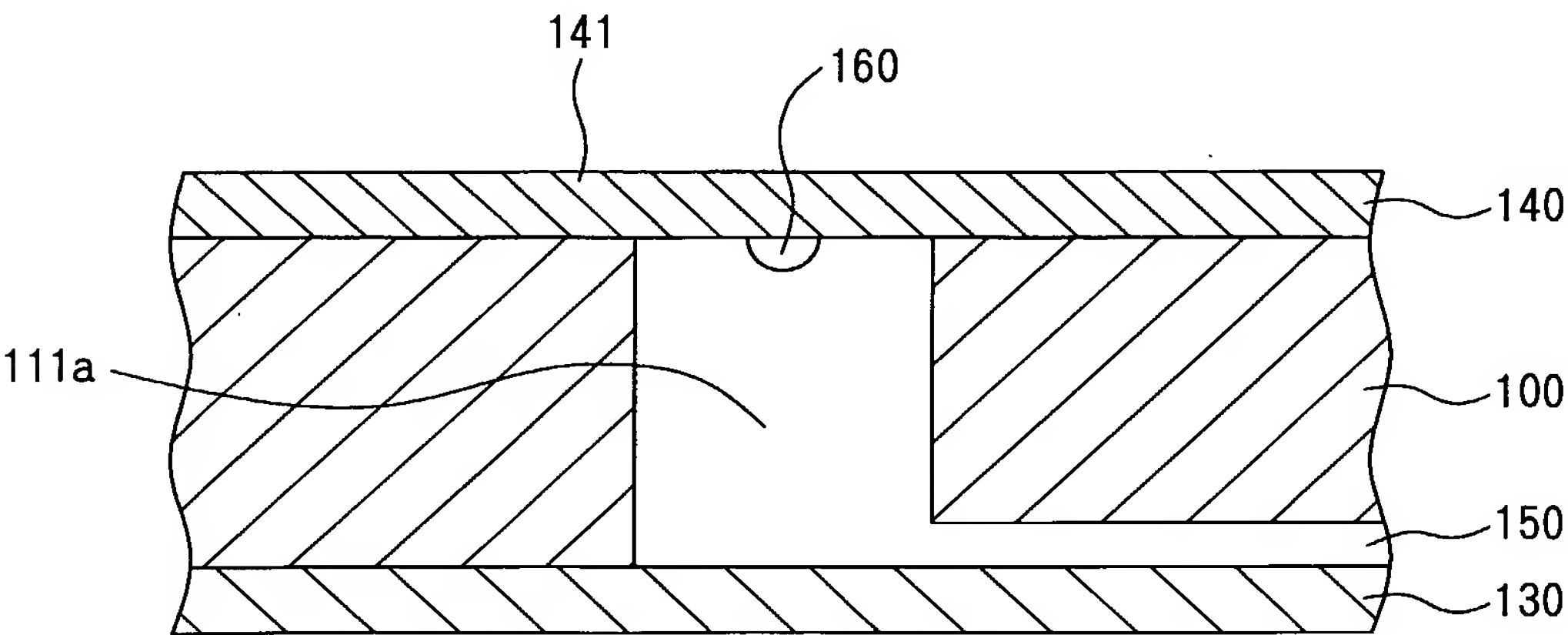
前記校正液の分析値を用いて、前記検体の分析値を校正する校正工程と、

- 15 を備えることを特徴とする分析方法。

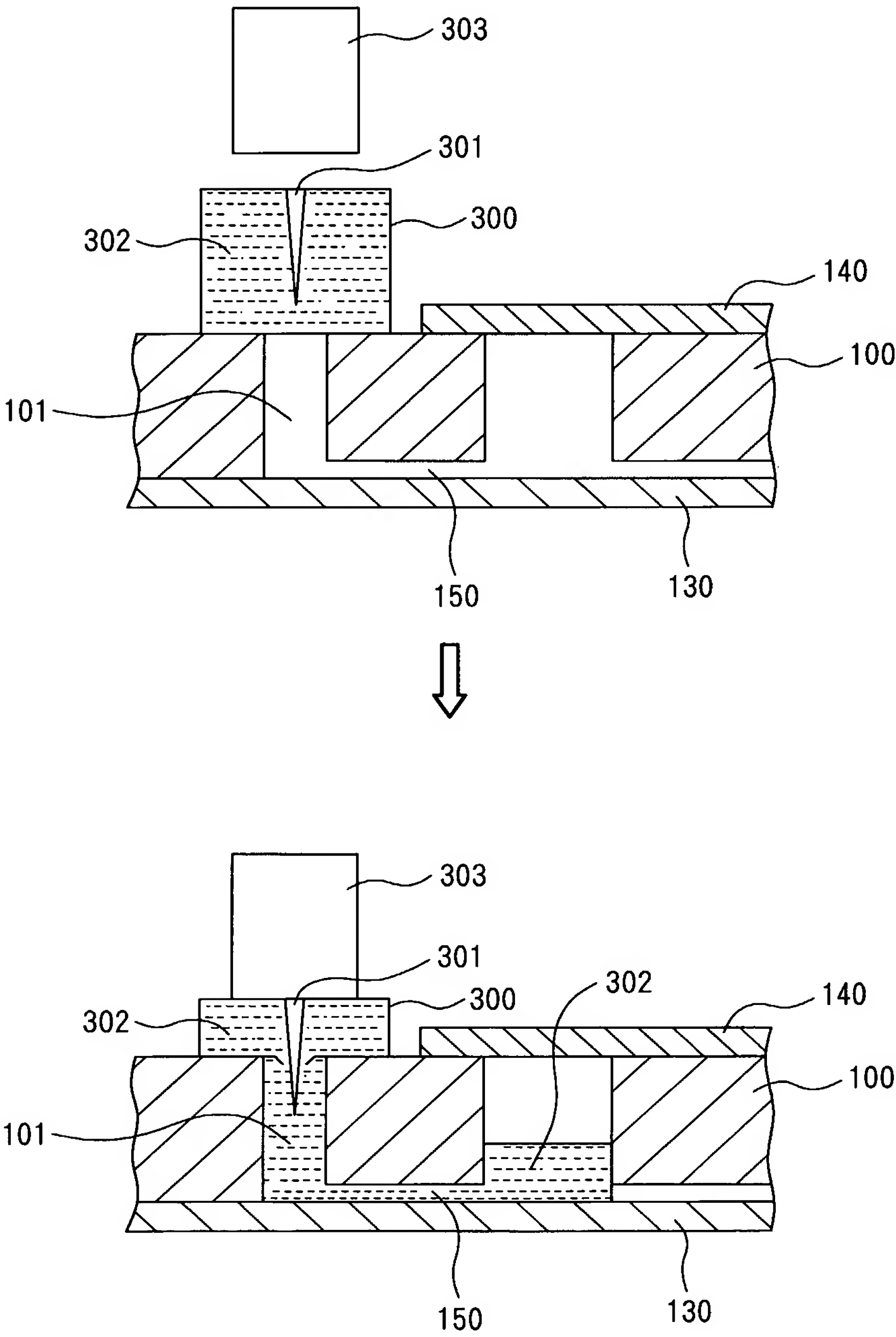
第 1 図



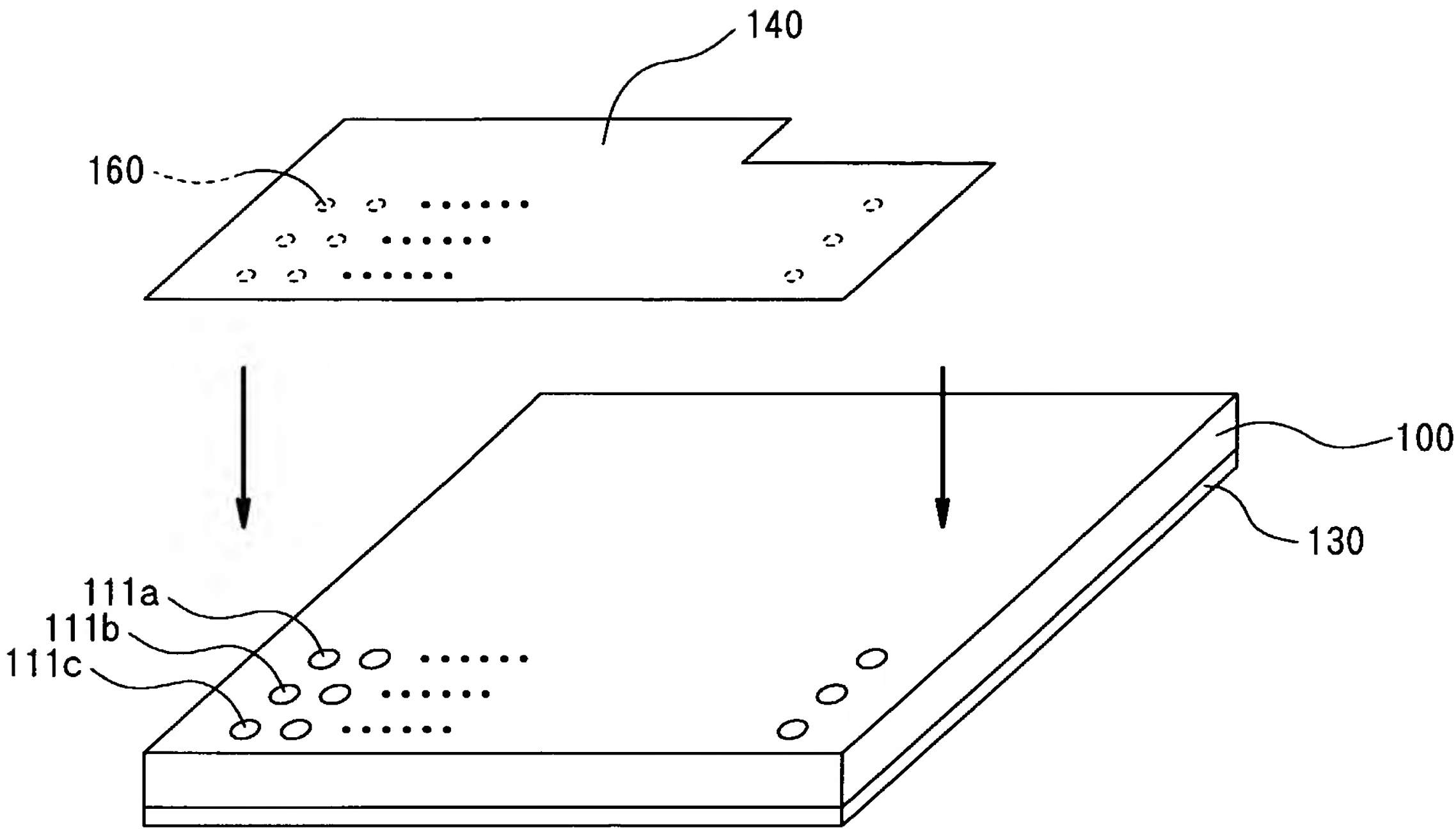
第 2 図



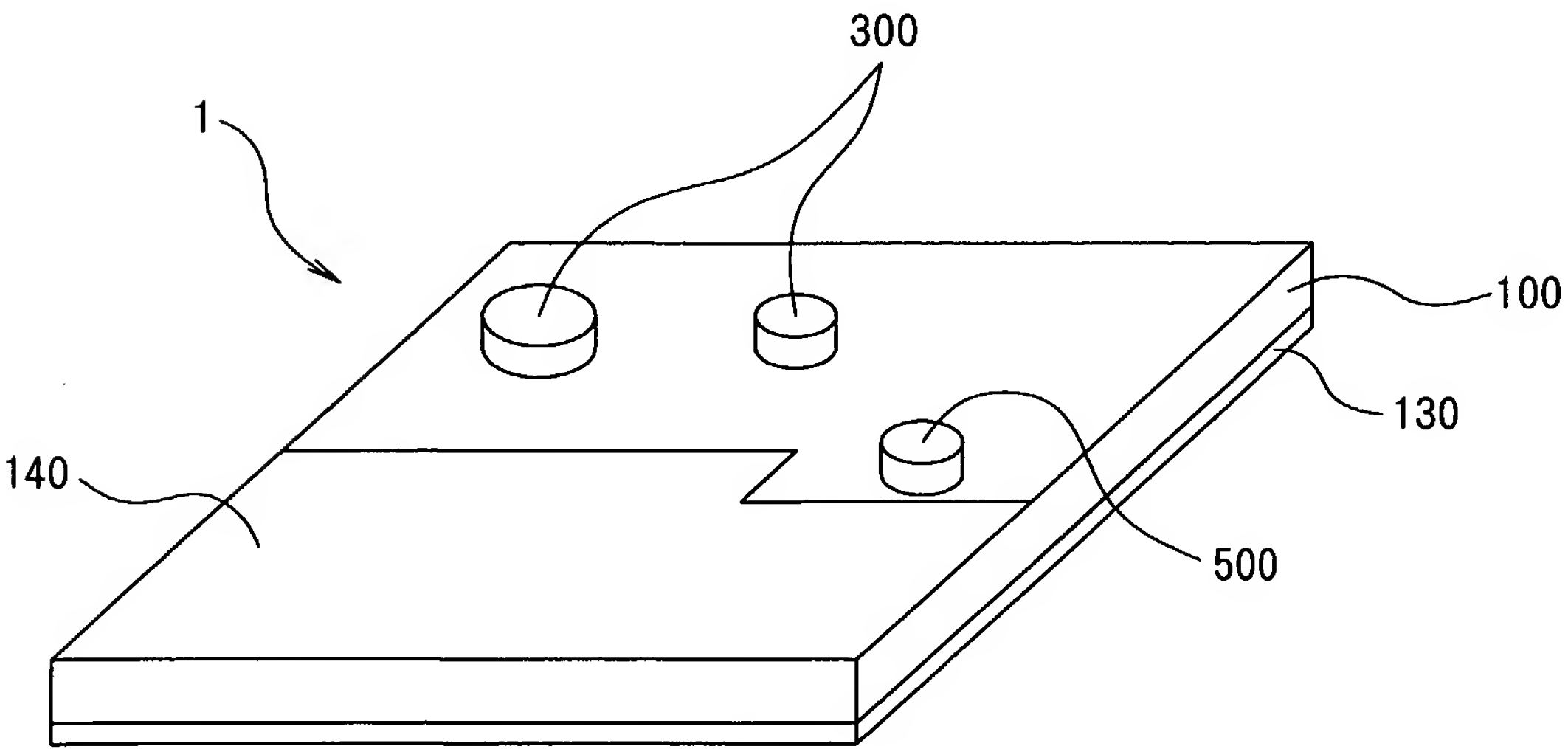
第 3 図



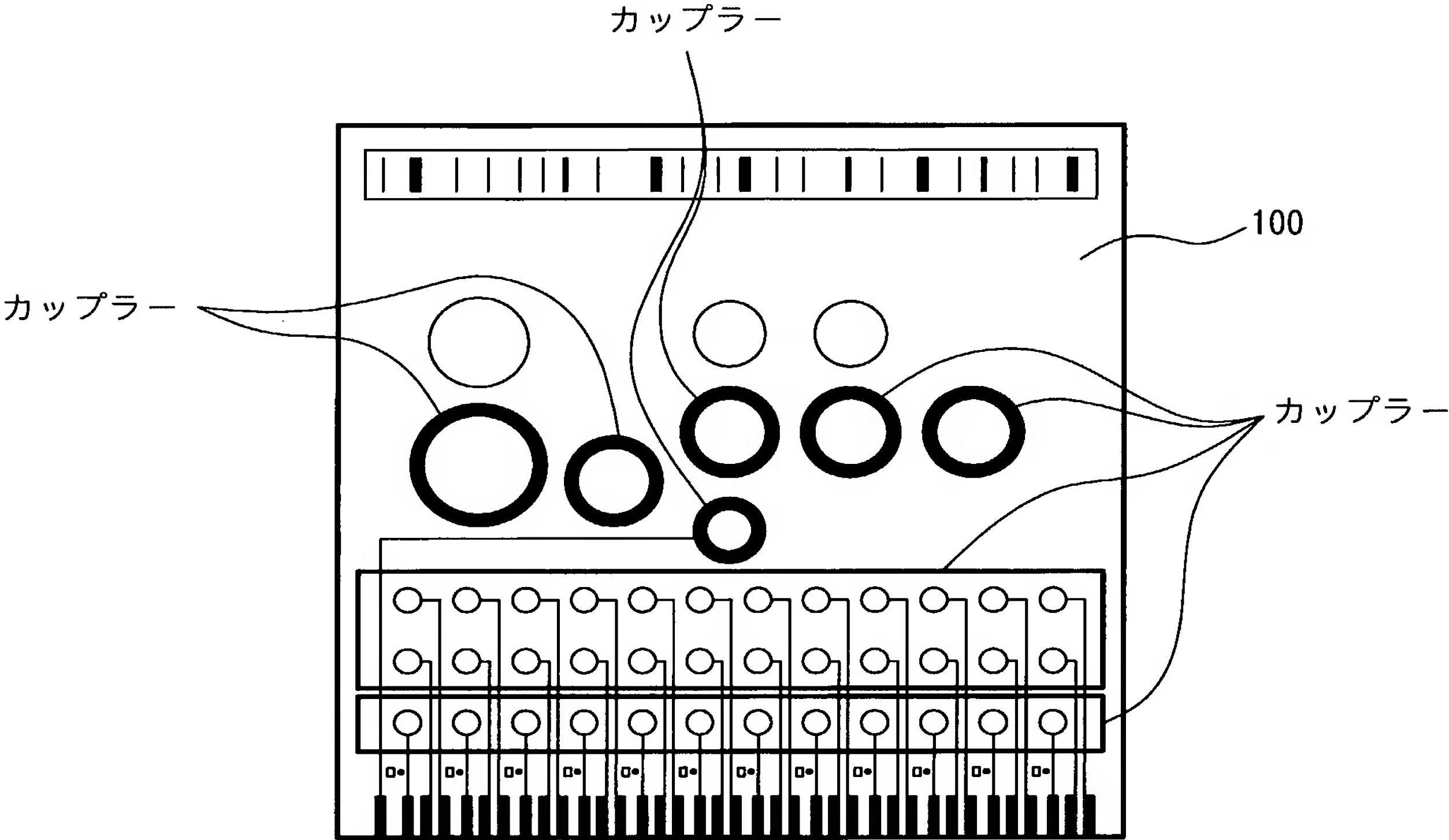
第 4 図



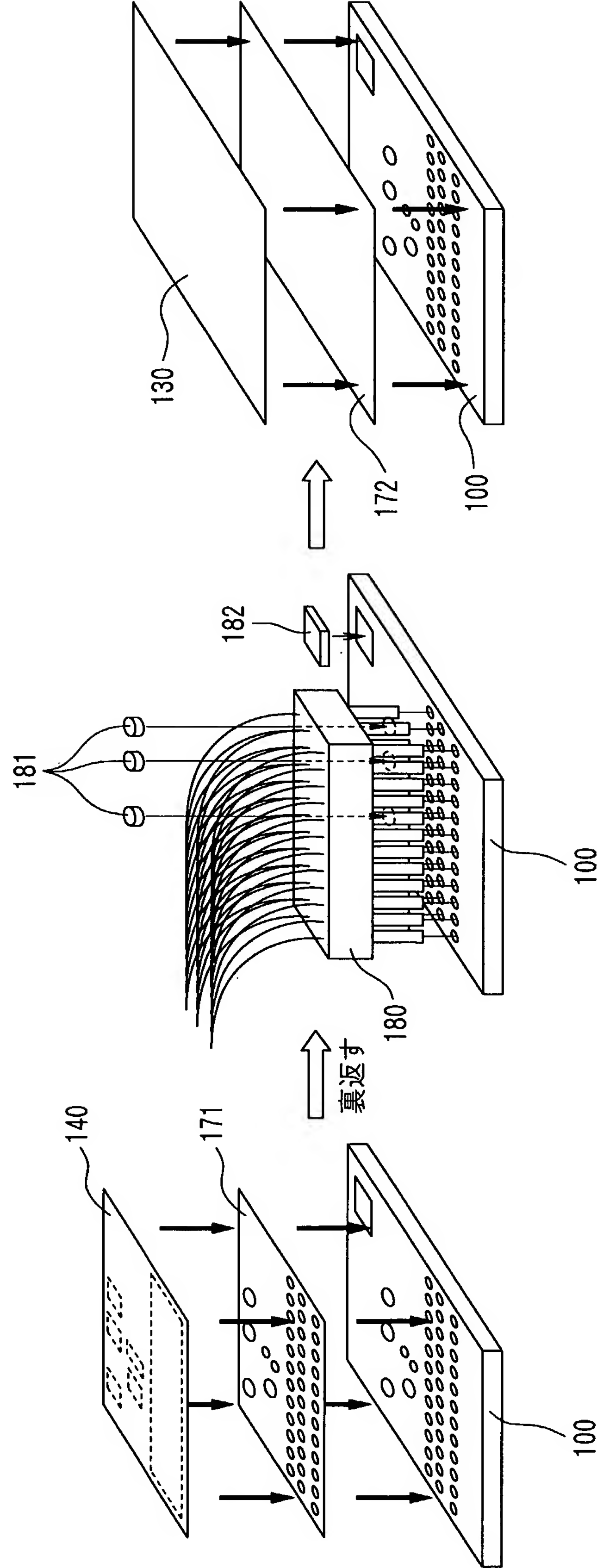
第 5 図



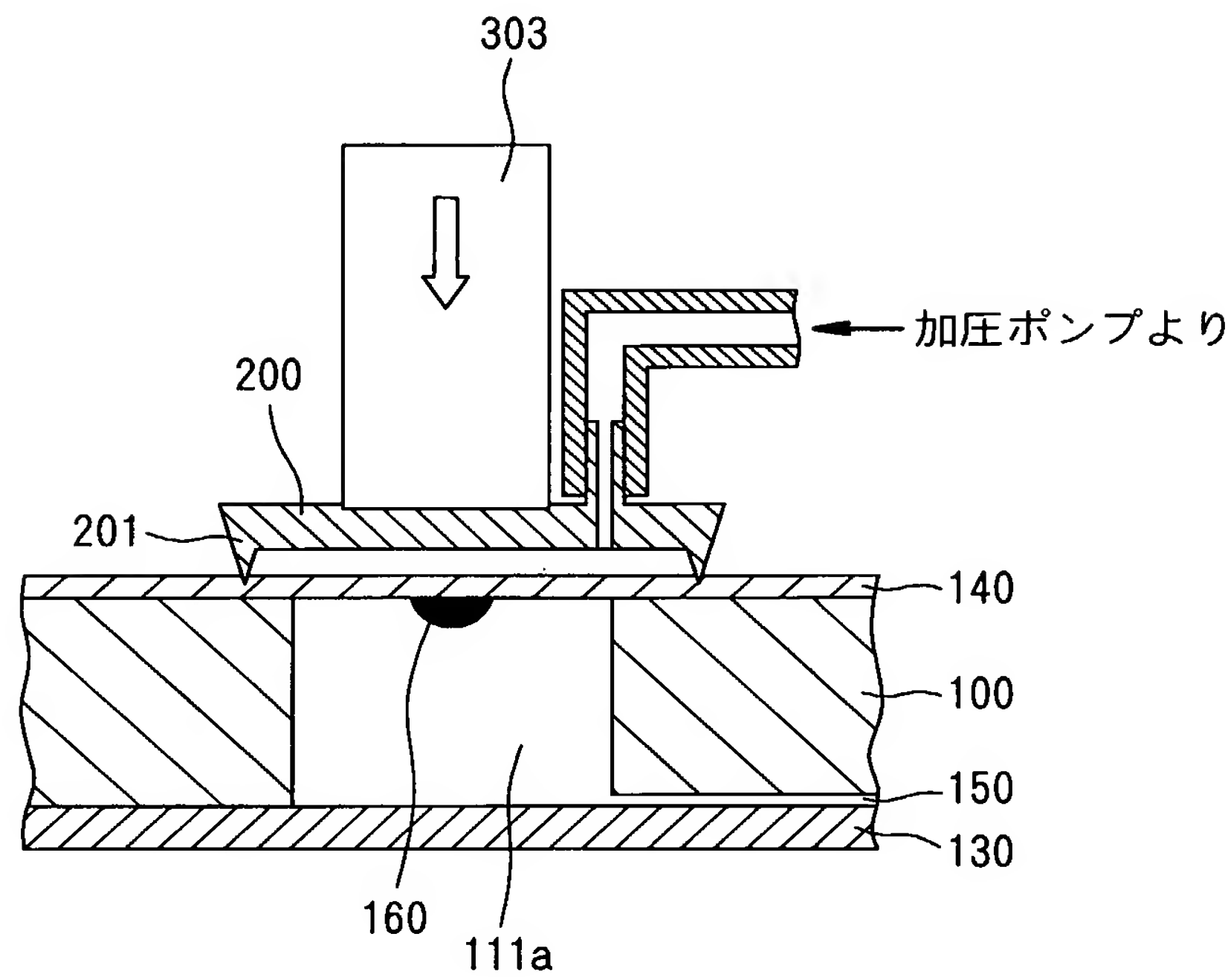
第 6 図



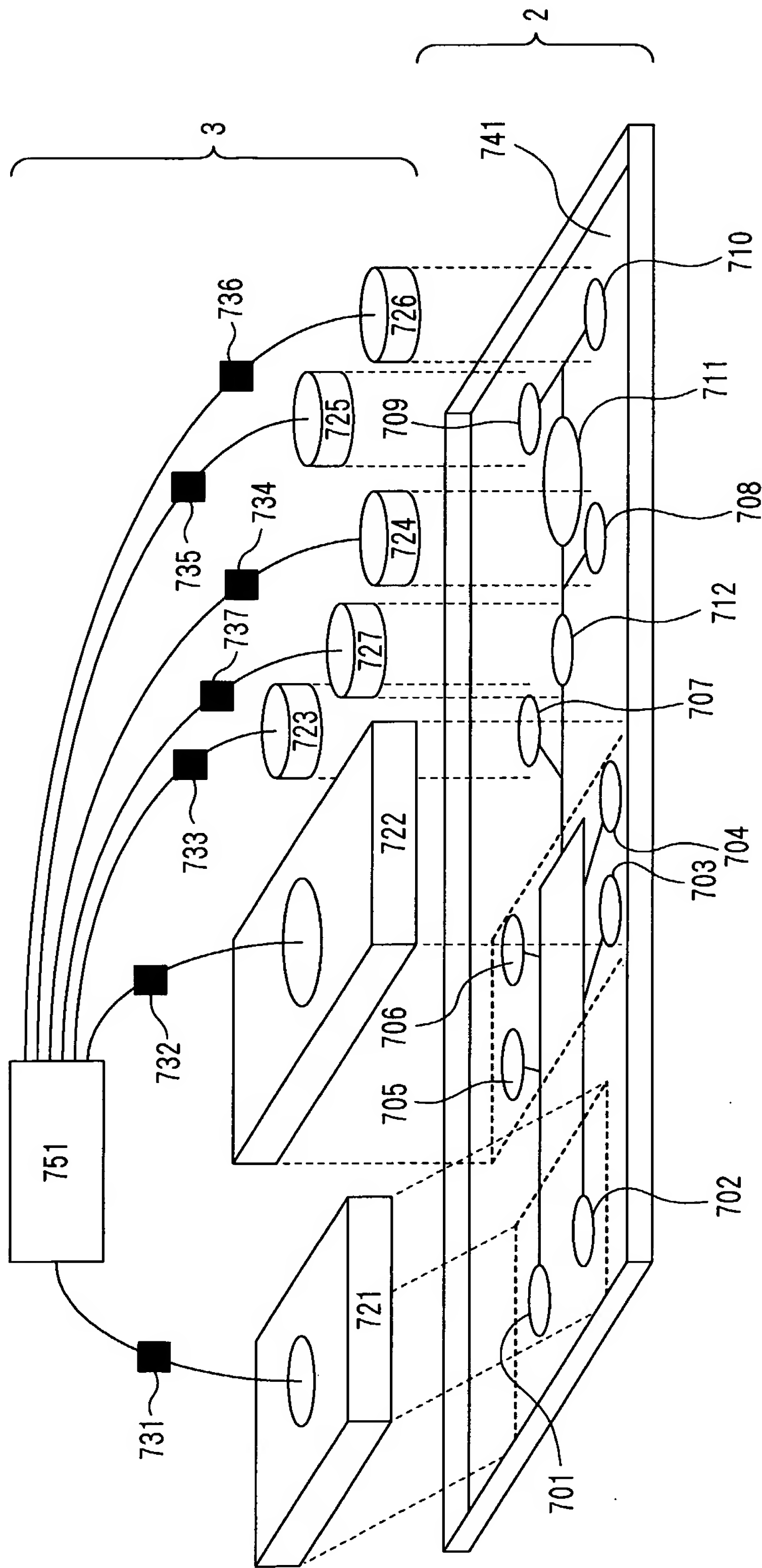
第 7 図



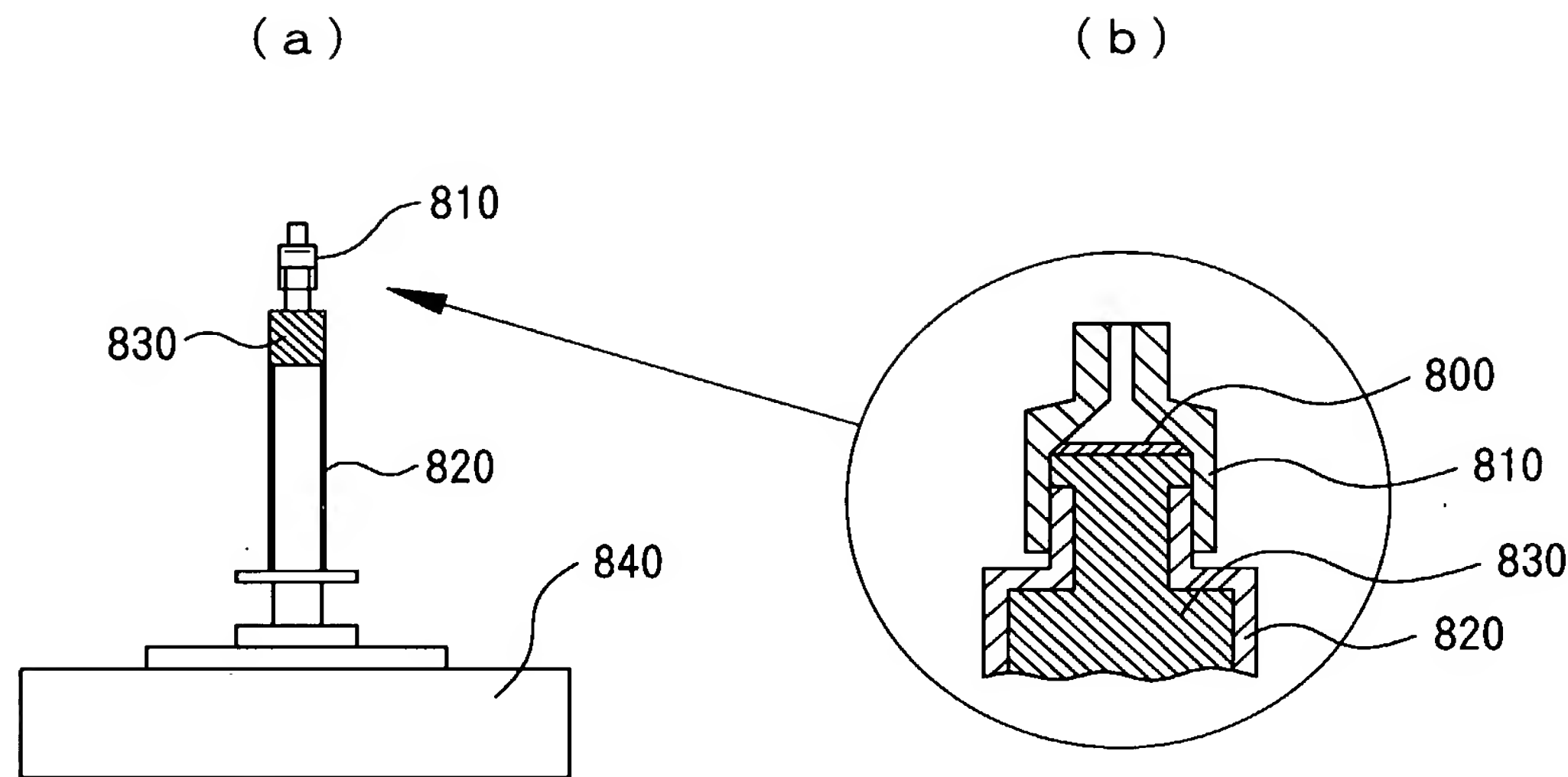
第 8 図



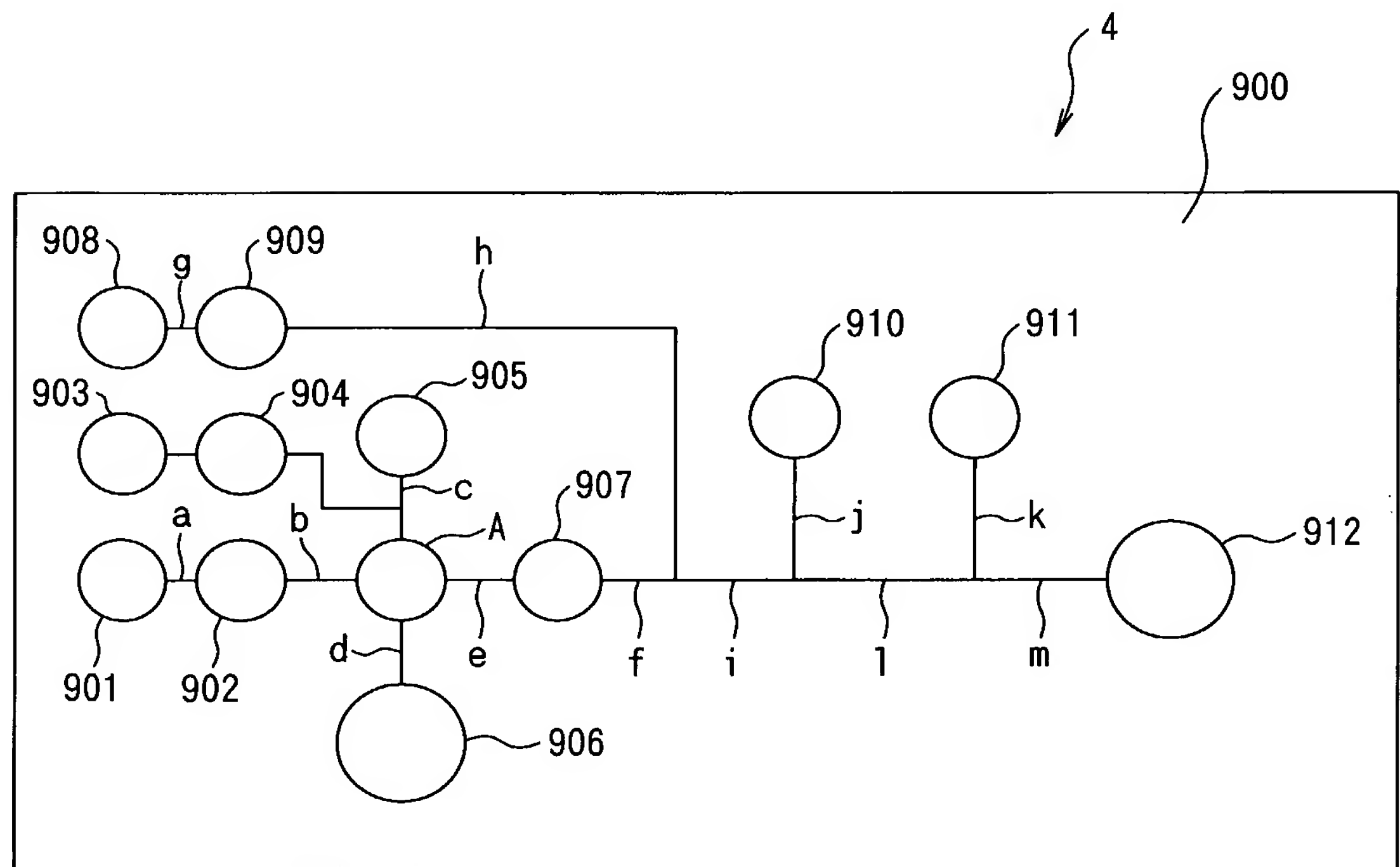
第 9 図



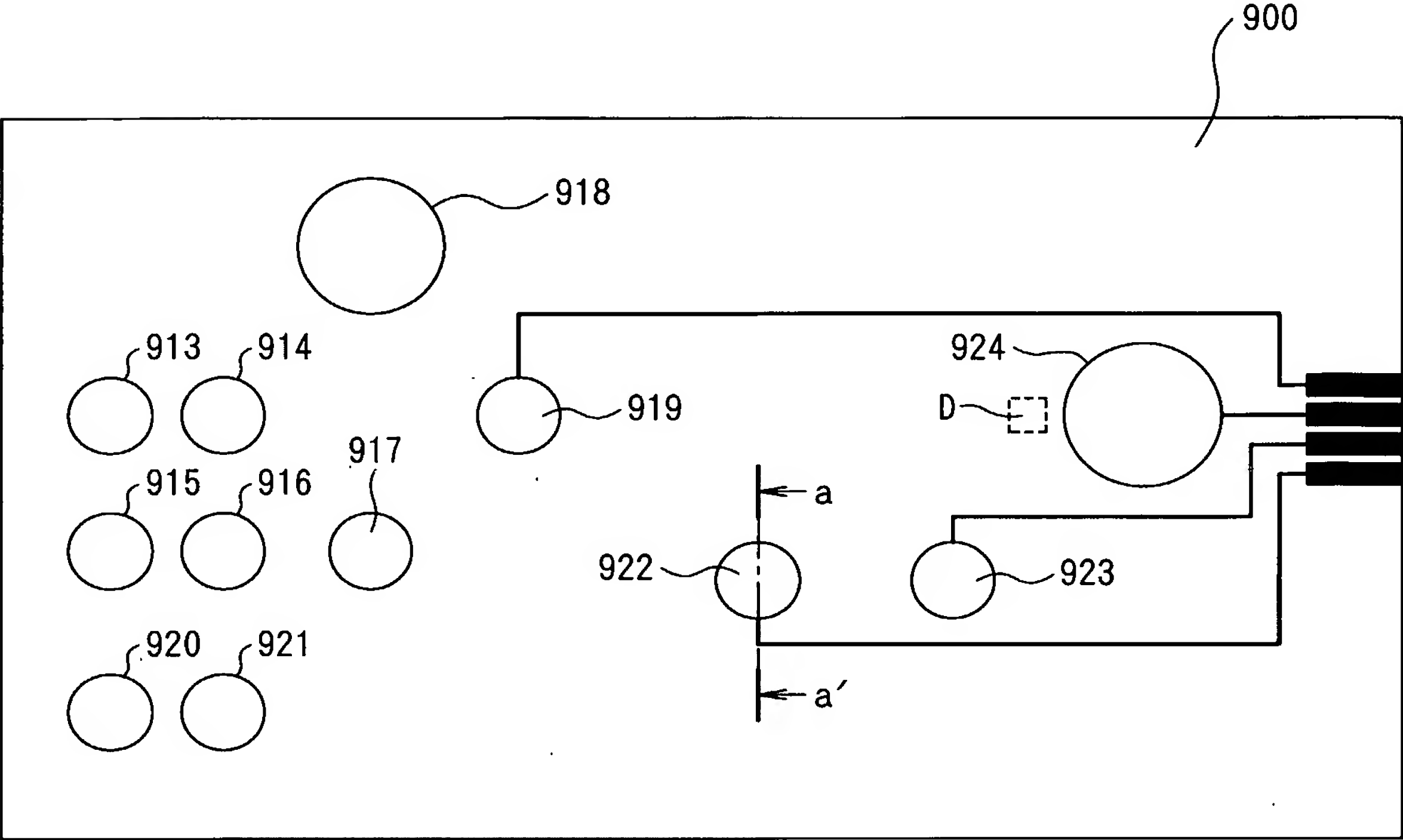
第 1 0 図



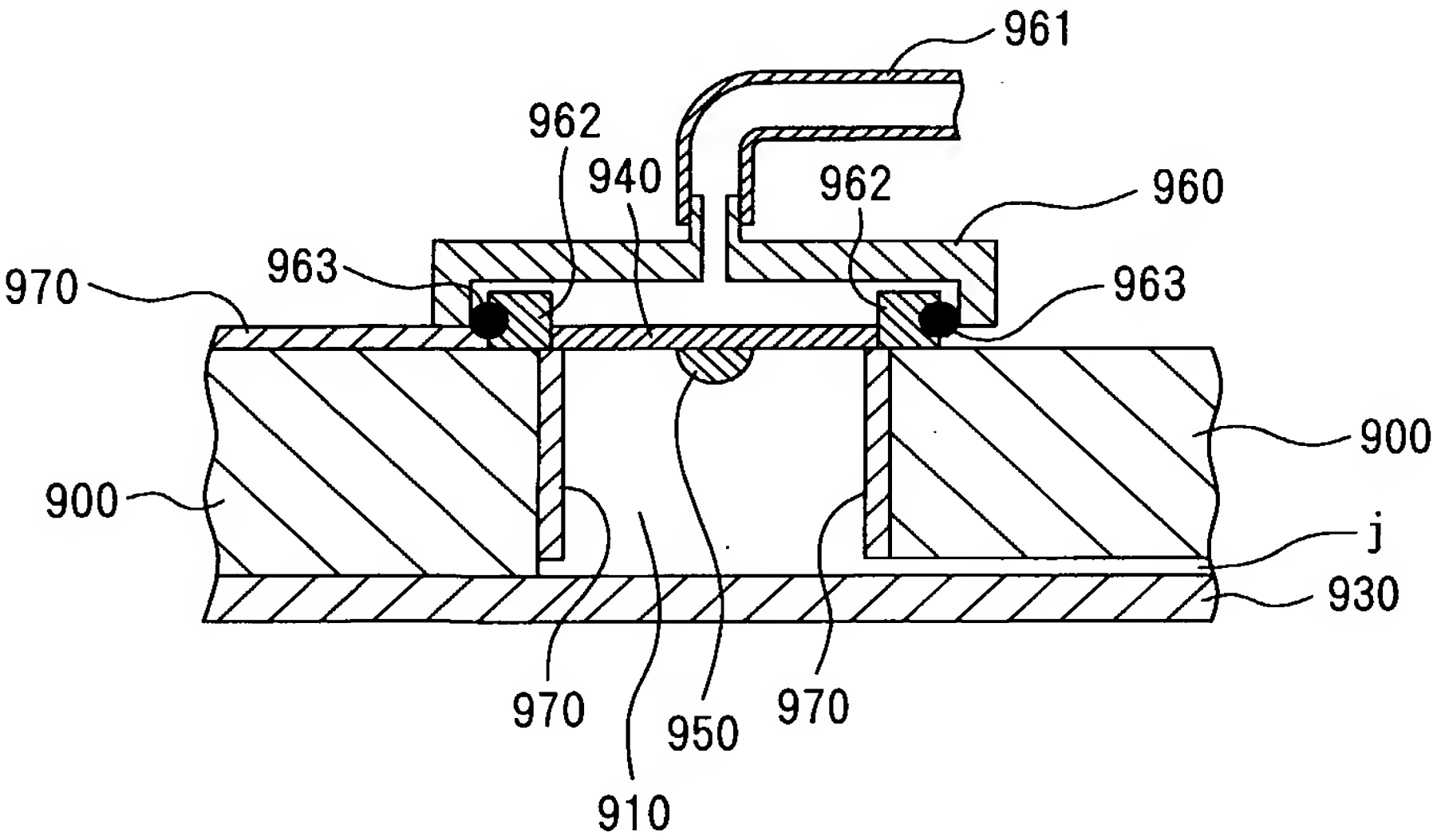
第 1 1 図



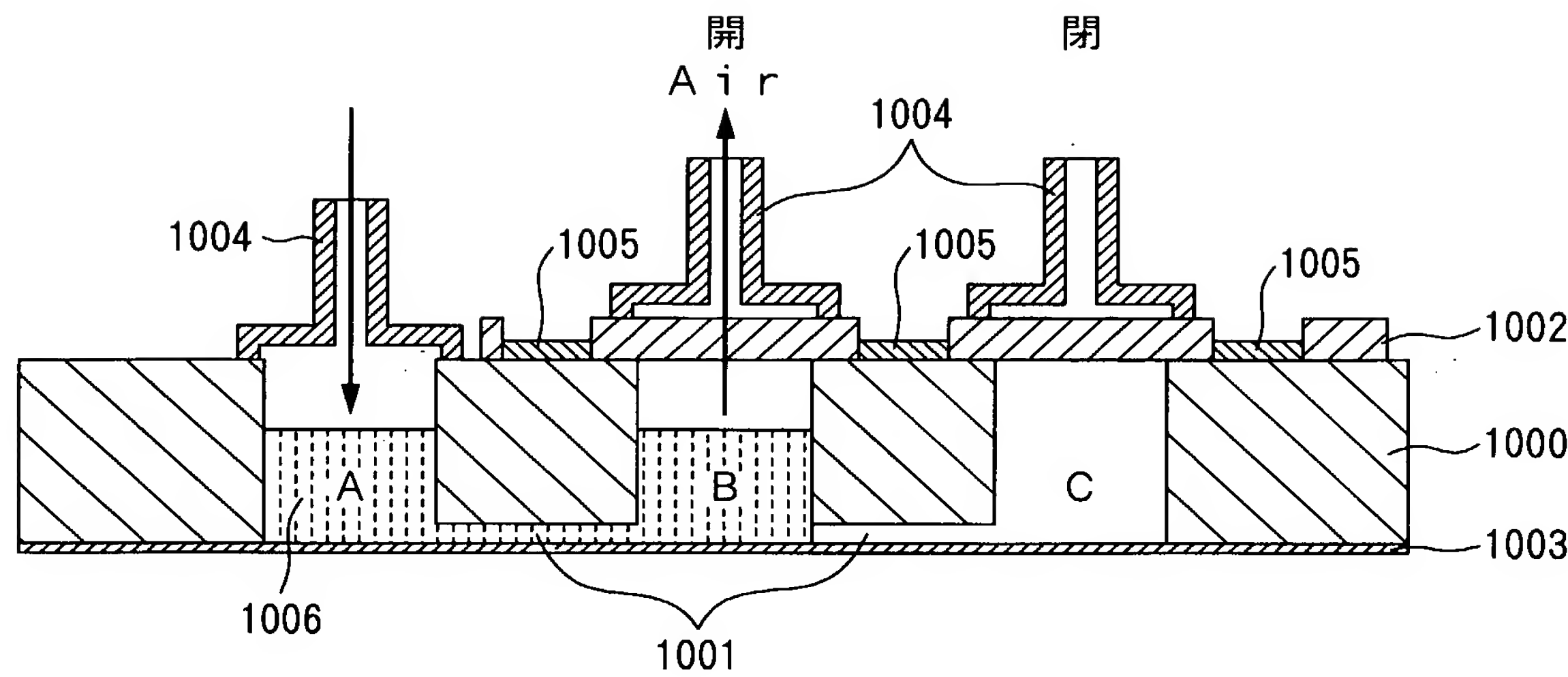
第 1 2 図



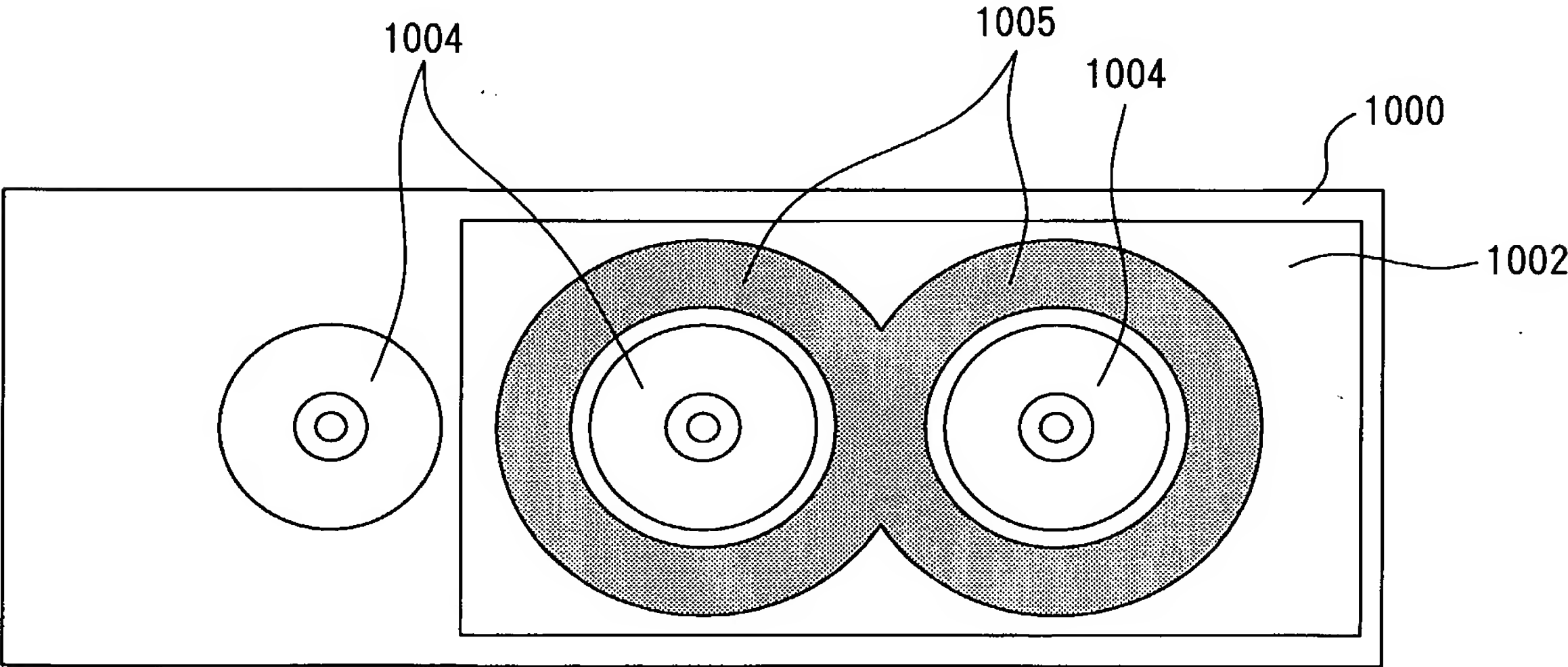
第 1 3 図



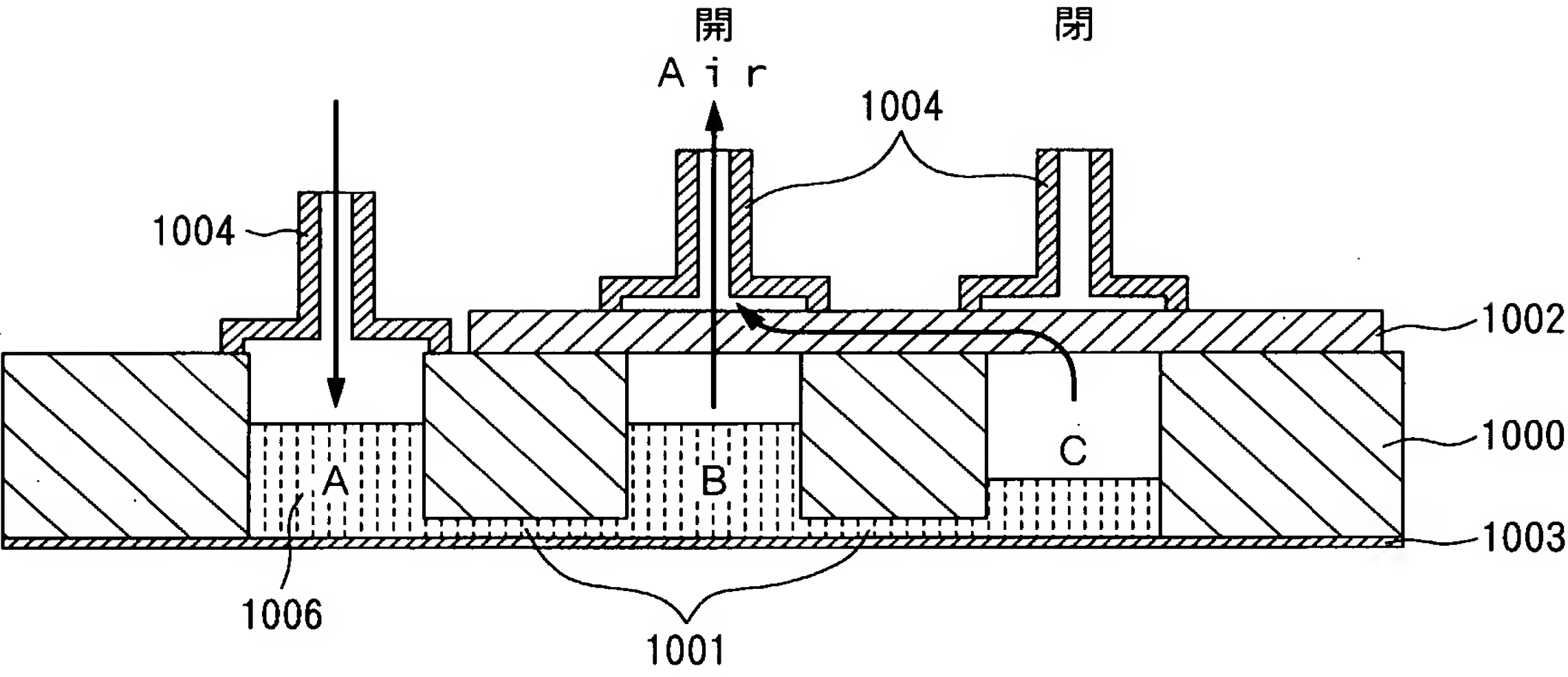
第 1 4 図



第 1 5 図



第 1 6 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05416

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ G01N35/08, G01N31/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ G01N35/08, G01N31/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1940-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2000
Kokai Jitsuyo Shinsn Koho 1994-2000 Jitauyo Shinan Toroku Koho 1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	US, 5858195, A (Lockheed Martin Energy Research Corporation), 12 January, 1999 (12.01.99), Full text; all drawings & JP, 10-507516, A & WO, 96/04547, A & EP, 775306, A	1-4, 8-9, 12, 14-15, 17-21, 5-7, 10-11, 13-16
Y A	US, 5230866, A (Biotrack Inc.), 27 July, 1993 (27.07.93), Full text; all drawings & JP, 5-149958, A & EP, 501796, A2	1-4, 8-9, 12, 14-15, 17-21, 5-7, 10-11, 13, 16
Y A	EP, 212314, A2 (Biotrack, Inc.), 04 March, 1987 (04.03.87), Full text; all drawings & JP, 62-129759, A & US, 4756884, A	1-4, 12, 14-15, 17-21, 5-7, 10-11, 13, 16
Y A	Shuuichi SHOUJI, Micro Kagaku Bunseki System, Transactions, the Institute of Electronics, Information and Communication Engineers, (Japan), 1998, Vol. J81-C-I, No.7, pp. 385-393	1-4, 8-9, 12, 4-15, 17-21, 5-7, 10-11, 13, 16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 November, 2000 (07.11.00)

Date of mailing of the international search report
21 November, 2000 (21.11.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05416

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	Kazuo HOSOKAWA et al., 'HYDROPHOBIC MICROCAPILLARY VENT FOR PNEUMATIC MANIPULATION OF LIQUID IN μ TAS' "MICRO TOTAL ANALYSIS SYSTEMS", 98" (NLD), KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, 1998, pp.307-310	1-4, 12, 14-15, 17-21 5-7, 10-11, 13, 16
Y A	US, 5904424, A (Merck Patent Gesellschaft Mit Beschränkter Haftung), 18 March, 1999 (18.03.99), column 4, line 56 to column 5, line 5 and Fig. 4 & JP, 11-511689, A & EP, 879083, A & WO, 96/030113, A	1-4, 8-9, 12, 14-15, 17-21 5-7, 10-11, 13, 16
A	Hiroaki NAKANISHI et al., Micro Machining Gijutsu wo mochiiru Sekiei oyobi Glass sei Denki Eidou Chip no Sakusei to sorera no Kihon Tokusei Hyouka, Bunseki Kagaku, (Japan), the Japan Society for Analytical Chemistry, 1998, Vol. 47, No. 6, pp.361-368	1-21
A	Microfilm of the specification and drawings annexed to the request of Japanese Utility Model Application No.33144/1983 (Laid-open No.138406/1984) (Mitsubishi Rayon Co., Ltd.), 14 September, 1984 (14.09.84), Full text; all drawings (Family: none)	5-7, 10-11, 13, 16

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ G01N35/08, G01N31/20

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ G01N35/08, G01N31/20

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1940-1996年

日本国公開実用新案公報 1971-2000年

日本国登録実用新案公報 1994-2000年

日本国実用新案登録公報 1996-2000年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	US, 5858195, A (Lockheed Martin Energy Research Corporation) 12. 1月. 1999 (12. 01. 99) 全文全図 & JP, 10-507516, A & WO, 96/04547, A & EP, 775306, A	1-4, 8-9, 12, 14-15, 17-21 5-7, 10-11, 13 16
Y A	US, 5230866, A (Biotrack Inc.,) 27. 7月. 1993 (27. 07. 93) 全文全図 & JP, 5-149958, A & EP, 501796, A2	1-4, 8-9, 12, 14-15, 17-21 5-7, 10-11, 13, 16

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 11. 00

国際調査報告の発送日

21.11.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小山 (茂印)

2J

7519

電話番号 03-3581-1101 内線 3251

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	EP, 2 1 2 3 1 4, A 2 (Biotrack, Inc.,) 4. 3月. 1 9 8 7 (0 4. 0 3. 8 7) 全文全図 & JP, 6 2 - 1 2 9 7 5 9, A & US, 4 7 5 6 8 8 4, A	1-4, 12, 14-15, 17-21 5-7, 10-11, 13 16
Y A	庄司習一、マイクロ化学分析システム、電子情報通信学会論文誌、 (日) 1 9 9 8 年、Vol. J 8 1 - C - I、No. 7、 p. 3 8 5 - 3 9 3	1-4, 8-9, 12, 4-15, 17-21 5-7, 10-11, 13 16
Y A	Kazuo HOSOKAWA、他、'HYDROPHOBIC MICROCAPILLARY VENT FOR PNEUMATIC MANIPULATION OF LIQUID IN μ TAS' "MICRO TOTAL ANALYSIS SYSTEMS' 98" (NLD), KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS、1998、 p. 307-310	1-4, 12, 14-15 17-21 5-7, 10-11, 13 16
Y A	US, 5 9 0 4 4 2 4, A (Merck Patent Gesellschaft Mit Beschränkter Haftung) 1 8. 3月. 1 9 9 9 (1 8. 0 3. 9 9) COLUMN 4, LINE 5 6 - COLUMN 5, LINE 5 and FIG. 4 & JP, 1 1 - 5 1 1 6 8 9, A & EP, 8 7 9 0 8 3, A & WO, 9 6 / 0 3 0 1 1 3, A	1-4, 8-9, 12, 14-15, 17-21 5-7, 10-11, 13, 16
A	中西博昭、他、マイクロマシニング技術を用いる石英及びガラス製 電気泳動チップの作製とそれらの基本特性評価、分析化学、 (日)、日本分析化学会、1 9 9 8 年、4 7 巻、6 号、p. 361-368	1 - 2 1
A	日本国実用新案登録出願 5 8 - 3 3 1 4 4 号 (日本国実用新案登録 出願公開 5 9 - 1 3 8 4 0 6 号) の願書に添付された明細書及び図 面の内容を撮影したマイクロフィルム (三菱レイヨン株式会社) 1 4. 9 月. 1 9 8 4 (1 4. 0 9. 8 4) 全文全図 (ファミリーなし)	5-7, 10-11, 13, 16